

**Quantitative Bestimmung der Immunglobuline
bei chronischer Polyarthrit
und bei Spondylitis ankylosans**

Eine Zusammenfassung von Ergebnissen
der Zeit von Juni 1972 bis April 1973
aus der Rheumatikerambulanz der medizinischen Poliklinik

Lutz-Ingo Fischer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0085

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei chronischer
Polyarthrititis und bei Spondylitis ankylosans

Eine Zusammenfassung von Ergebnissen der Zeit von Juni 1972
bis April 1973 aus der Rheumatikerambulanz der medizinischen
Poliklinik

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der
Humanmedizin verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lutz-Ingo Fischer
aus Lüdenscheid / Westf.

1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1975



Herrn Prof. Dr. med. W. Seitz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Frau Dr. med. Schattenkirchner und Herrn Dr. med. Schattenkirchner danke ich sehr herzlich für die zahllosen konstruktiven Ratschläge und sonstige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. die Immunglobuline
 - 1.1 geschichtlicher Rückblick
 - 1.2 biologische Bedeutung
 - 1.3 biochemische Struktur
 - 1.4 Nomenklatur
 - 1.5 Paraproteine
 - 1.6 Veränderungen des Immunglobulingehaltes im Serum bei Patienten mit Entzündungserkrankungen und malignen Krankheiten
 - 1.6.1 Veränderungen des Immunglobulingehaltes bei entzündlichen Erkrankungen
 - 1.6.2 Veränderungen des Immunglobulingehaltes bei malignen Krankheiten
 - 1.7 Problematik der gestellten Aufgabe
 - 1.7.1 kurze Charakterisierung der chron. Polyarthrit
 - 1.7.2 kurze Charakterisierung der Spondylitis ankylosans
2. Material, Methoden, Statistik
 - 2.1 Angaben zu den Patienten und den gesunden Probanden
 - 2.1.1 gesunde Probanden
 - 2.1.2 Patienten mit chron. Polyarthrit
 - 2.1.3 Patienten mit Spondylitis ankylosans
 - 2.2 radiale Immundiffusion, quantitative Immunglobulinbestimmung
 - 2.2.1 Prinzip der einfachen radialen Immundiffusion
 - 2.2.2 Herstellen der Testplatten
 - 2.2.3 Material
 - 2.2.4 Ausführung
 - 2.3 statistische Methoden
 - 2.3.1 Zusammenfassung
 - 2.3.2 zahlenmäßige Zusammenfassung
 - 2.3.3 Methode der multiplen Meßwerte
 - 2.3.4 Schluß auf die Grundgesamtheit
 - 2.3.5 Vergleich mehrerer Stichproben
 - 2.3.6 Signifikanztest
 - 2.3.7 Korrelation
3. Ergebnisse
 - 3.1 Ergebnisse bei gesunden Probanden

- 3.2 Ergebnisse bei Patienten mit chron. Polyarthrit
- 3.2.1 Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit chron. Polyarthrit mit denen der Gesunden
- 3.2.2 Lebensalter und Immunglobulinkonzentrationen
- 3.2.3 Immunglobulinspiegel und Krankheitsstadien
- 3.2.4 Immunglobulinspiegel in bezug zur Entzündungsaktivität
- 3.2.5 Immunglobulinkonzentration und Gamma-Globulin
- 3.2.6 IgM-Konzentration und Ergebnis des Rheumafaktortests
- 3.2.7 BKS und Immunglobulinspiegel
- 3.2.8 therapeutische Betrachtung
- 3.2.9 Kasuistik
- 3.3 Ergebnisse bei Patienten mit Spondylitis ankylosans
- 3.3.1 Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans mit denen der gesunden Kontrollgruppe
- 3.3.2 Krankheitsstadium und Immunglobulinspiegel
- 3.3.3 Lebensalter und Immunglobulinkonzentration
- 3.3.4 Entzündungsaktivität und Immunglobulinspiegel
- 3.3.5 Gamma-Globulin und IgG-Konzentration
- 3.3.6 BKS und Immunglobulinkonzentrationen
- 3.3.7 Vergleich von Therapieformen in bezug zu den Immunglobulinkonzentrationen
- 4. Diskussion
- 5. Zusammenfassung
- 6. Literaturangaben

1. Die Immunglobuline

1.1 Geschichtlicher Rückblick

Seit Tiselius und Kabat im Jahr 1939 die fünf Serumfraktionen entdeckten, die sich durch ihre Beweglichkeit im elektrischen Feld unterscheiden lassen (28), bemühten sich Forscher in aller Welt um weitere Auftrennung dieser Gruppen. Mit der Entdeckung der Immunelektrophorese wurde eine Differenzierung der als Immunglobuline zusammenfassend bezeichneten Serumproteine möglich. Die Methode wurde von Grabar und Williams (9) beschrieben, wobei es sich im Wesentlichen um die Kombination zweier Techniken, der Elektrophorese und der Serum-Antigen-Analyse durch Immunpräzipitation in Agarose handelt. Drei Typen von immunologisch verwandten Proteinen konnten so zunächst identifiziert werden: IgG, IgA und IgM (29). Später wurden weitere Subfraktionen entdeckt.

1.2 Biologische Bedeutung

Die Immunglobuline stellen die humoralen Antikörper im Serum dar. In erster Linie werden sie von Plasmazellen synthetisiert und sezerniert. Sie wirken auf lösliche Antigene präzipitierend, auf Toxine neutralisierend und auf Zellen agglutinierend oder Lyse auslösend.

Immunglobuline vom Typ G, die die quantitativ stärkste Fraktion im Serum stellen, können als einzige die Plazentarschranke ab etwa der 11. Schwangerschaftswoche überwinden. Jedoch bedeuten sie nicht immer einen Schutz für das Kind; häufig sind sie nur als Indikator für eine von der Mutter durchgemachten Infektion zu werten.

Außer im Serum kommt IgA auch in verschiedenen Sekreten wie Tränenflüssigkeit, Darm- und Bronchialsekret, Speichel- und Nasensekret vor. Die Bedeutung dürfte in Abwehrmaßnahmen an Haut und Schleimhäuten liegen. Auch eine Beteiligung an der Bildung antinuklearer Autoantikörper beim Lupus erythematodes und bei einigen rheumatischen Erkrankungen wird vermutet. Für den Infektionsschutz an den Schleimhäuten scheinen Plasmazellen verantwortlich zu sein, die in unmittelbarer Nachbarschaft zur Schleimhautoberfläche und an den Drüsenepithelien IgA bilden.

IgM stellt die Gruppe der Makroglobuline dar. Sie zirkulieren wegen ihrer Größe fast ausschließlich im Blut. Ihre Bedeutung liegt darin, daß sie besonders wirksame Agglutinatoren für partikuläre Antigene wie Bakterien und Zellen sind. Diese können sie erheblich wirksamer als IgG lysieren.

Während über die biologischen Eigenschaften des IgD sehr wenig bekannt ist, kennt man die Bedeutung von IgE ziemlich genau. Bei Gesunden werden sie nur in sehr kleinen Mengen angetroffen, bei Allergikern kommen sie hingegen in höheren Konzentrationen vor. Sie werden gegen zahlreiche Antigene wie z.B. Gräserpollen, Hautschuppen, Federn, Haare etc. gebildet. IgE kann sich oft wochenlang im Gewebe von Haut und Schleimhäuten - und hier speziell an den Mastzellen - festsetzen und diese sensibilisieren. Bei erneuter Antigenzufuhr kommt es dann sofort zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion mit Freisetzung von Histamin und Heparin aus den Mastzellen. Immunglobuline dieses Typs werden auch Reagine genannt (21,25,32). Ein mikromolekulares Eiweiß, das in Harn und Liquor nachgewiesen wurde, bezeichnete man als IgÜ. Es kann mit Anti-Liquor-Immunsereen, die durch IgG absorbiert wurden, reagieren. IgÜ hat Antikörperwirkung und scheint antigenverwandt mit IgG zu sein.

113 Biochemische Struktur

Die Struktur der Immunglobuline ist durch vier Polypeptidketten charakterisiert. Zwei leichte oder L-Ketten und zwei schwere oder H-Ketten sind über Disulfidbrücken und Nebenvalenzen miteinander verbunden. Verschiedene Haupttypen und Untergruppen der Ketten sind bekannt. An dem Aufbau der spezifischen Bindungsstellen für das Antigen beteiligen sich L- und H-Ketten. Nebenvalenzen sind wahrscheinlich für die Bindung verantwortlich. Für die Spezifität dürfte die Aminosäuresequenz und die Konformation an der Haftstellenseite eine Rolle spielen. Bei den L-Ketten unterscheidet man zwei verschiedene Typen (κ und λ), die in allen Immunglobulinklassen vorkommen. Die H-Kette jeder Fraktion ist hingegen für diese spezifisch. Die Immunglobuline G, D und E bestehen aus einer Vierketteneinheit, IgA teilweise aus zwei

und IgM aus fünf Vierketteneinheiten. Abb. 1 zeigt schematisch den Aufbau einer Vierketteneinheit; Abb. 2 gibt die Struktur der drei Hauptgruppen der Immunglobuline wieder; Tabelle 1 nennt einige biochemische Daten. (13,30)

Tabelle 1 :

<u>Immunglob.</u>	<u>Mittelwerte.</u>	<u>Normbereich.</u>	<u>Mol.-Gewicht.</u>	<u>S-Konst.</u>
G	1250	800-1800	160 000	ca. 7
A	210	90- 450	150 000	7 (10,5)
M (männl.)	160	60- 250	960 000	18,5
M (weibl.)	175	70- 260		

1.4 Nomenklatur

Früher wurden die Immunglobuline sehr verschieden - unter Berücksichtigung ihrer Eigenschaften - benannt. Die Bezeichnungen bezogen sich auf ihr elektrophoretisches, sedimentationsanalytisches und immunologisches Verhalten. 1964 einigte man sich beim WHO-Kolloquium über die Nomenklatur der Immunglobuline auf die Benennung "Ig" oder "γ". Die Klassen oder Gruppen der Immunglobuline heißen danach: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE und IgU bzw. γG, γA, γM, γD, γE, γU (17).

1.5 Paraproteine

Paraproteine unterscheiden sich von den Serumproteinen hinsichtlich ihrer molekularen primären Struktur und in ihrem antigenen Verhalten. Sie sind als eine anormale Variante der Immunglobuline aufzufassen und werden in allen Immunglobulin-klassen angetroffen. Für eine Vermehrung der Paraproteine ist oft eine neoplastische Entartung der Immunglobuline-Synthese Systeme und in gewissen Fällen auch Lymphadenosen verantwortlich. Wahrscheinlich entstehen sie durch eine oder mehrere tumorös wuchernde Zellklone. Das Auftreten von Paraproteinen im Plasma bezeichnet man als Paraproteinämie. Mit Hilfe der Immunelektrophorese kann die Diagnose gestellt werden. Elektrophoretisch fallen oft schmalbasige Komponenten auf, wobei es sich um eine monoklonale Vermehrung einer Gammaglobulin-komponente handelt (26).

- - - - = variabel (Bindungsstelle zum Antigen)
 ——— = konstant
 L = γ oder λ
 H = $\gamma \rightarrow JgG$
 $\alpha \rightarrow JgA$
 $\mu \rightarrow JgM$

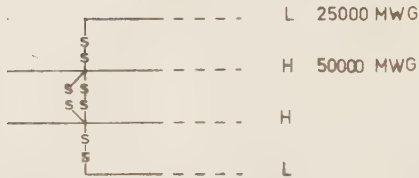


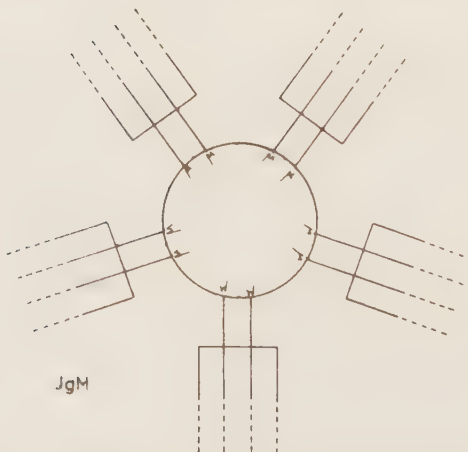
Abb. 1: schematischer Aufbau einer Vierketteneinheit



JgG



JgA



JgM

Abb. 2: schematische Darstellung der Hauptgruppen der Immunglobuline

Man kann verschiedene Paraproteintypen unterscheiden : IgG-, IgA- und IgD-Typen, die Makroglobulinämie Waldenström und die Bence Jones (mikromolekularen) Proteine. Am häufigsten trifft man auf die IgG-Paraproteinämie. Dieser Typ der Globuline wird häufig beim Plasmozytom gefunden. Bence Jones Proteine zeigen hinsichtlich des immunologischen und physikochemischen Verhaltens eine grosse Ähnlichkeit mit den L-Ketten normaler Immunglobuline. Ihr Molekulargewicht ist relativ niedrig (etwa 40000), und sie können durch die Niere eliminiert werden. Zwei Untergruppen lassen sich durch ein unterschiedliches Peptidmuster unterscheiden (2,31).

1.6 Veränderungen des Immunglobulingehaltes im Serum bei Patienten mit Entzündungserkrankungen und malignen Krankheiten

Allgemein nehmen die Immunglobulinkonzentrationen bei chronischen und akuten Erkrankungen relativ und absolut zu. Nach akuten Entzündungen kommt es nach einiger Zeit zu einer Erhöhung des IgG- und IgM-Spiegels. Teilweise dürften hierfür Mikroorganismen verantwortlich sein, die die Entzündung herbeiführen und das Entstehen von Antikörpern begünstigen. Verläuft eine Entzündung chronisch, fällt allgemein eine stärkere Vermehrung der IgG-Globuline auf. Gelegentlich kann nach akuten Entzündungen mit zunächst relativ gleich stark erhöhten IgG- und IgM-Spiegeln im späteren Verlauf ein Abfallen der IgM-Werte beobachtet werden.

1.6.1 Veränderungen des Immunglobulingehaltes bei entzündlichen Erkrankungen

Bei der akuten Hepatitis wird oft eine mäßige IgG- und IgM-Vermehrung bei normalen IgA-Konzentrationen angetroffen. Dabei ist der IgM-Spiegel zu Beginn der Erkrankung häufig stärker erhöht und nimmt im Verlauf der Krankheit bis auf einen mäßig erhöhten Wert ab.

Bei der chronisch persistierenden Hepatitis fällt eine IgM-Vermehrung auf. Elektrophoretisch wird gelegentlich bei der chronisch progredienten Hepatitis eine starke, isolierte Erhöhung der Gammaglobulinwerte beobachtet, die gegen die schmalbasige Gammaglobulinzunahme bei Paraproteinämien abgegrenzt werden muß.

Eine Vermehrung der IgG-Globuline kommt meist bei der Lebercirrhose vor. Fast typisch ist bei dieser Erkrankung in der Elektrophorese eine breitbasige Gammaglobulinzunahme, die im Unterschied zur Gammaglobulinerhöhung der chronischen Entzündungen durch einen in der Elektrophoresekurve auffallenden kontinuierlichen Übergang von Beta- und Gammaglobulinen gekennzeichnet ist (26,10,3) .

Kurz seien auch die Veränderungen der Immunglobulinspiegel bei Hepatitiden des Säuglingalters erwähnt. Hier fällt eine Vermehrung der IgM-Globuline auf, was für diese Krankheiten charakteristisch ist (3).(5).

Natürlich sind Veränderungen des Immunglobulingehaltes nicht nur bei Lebererkrankungen zu beobachten. Häufig wird beispielsweise eine Zunahme der IgM-Konzentrationen bei angeborener Lues festgestellt. Zu einer beträchtlichen IgM-Zunahme kommt es auch bei Toxoplasmose und bei Trypanosomiasen. Ebenfalls wird eine Erhöhung der IgM-Konzentrationen bei der Makroglobulinämie afrikanischen Typs (Charmot'sche Krankheit) beschrieben. Bei all den oben genannten Krankheiten wurden die IgM-Veränderungen nicht durch maligne Zellwucherungen verursacht (4).(3).

Signifikante Abweichungen der Immunglobulinwerte vom Normalen sind auch bei rheumatischen Erkrankungen festgestellt worden. So wurde z.B. bei der Spondylitis ankylosans und bei der chronischen Polyarthritits eine Vermehrung der IgG-Globuline beobachtet. (24).

1.6.2 Veränderungen des Immunglobulingehaltes bei malignen Krankheiten

Neben den malignen Formen der Paraproteinämien fällt bei bösartigen Tumoren eine deutliche Veränderung der Gammaglo-

buline auf. Elektrophoretisch äußert sich das in einer relativen Vergrößerung des Anteils der Globuline auf Kosten des Albumins. Das ist die einzige gemeinsame charakteristische Veränderung.

Bei 50 % der lymphatischen Leukämien, bei 27 % der Lymphogranulomatosen und bei 5-13 % der myeloischen Leukämien ist ein Absinken der IgG-Werte unter 800 mg % zu beobachten (5).

1.7 Problematik der gestellten Aufgabe

Wir bestimmten quantitativ die Immunglobuline bei Patienten, die an chronischer Polyarthritits oder an Spondylitis ankylosans erkrankten, und bei einer serologisch gesunden Probandengruppe. Es interessierte uns die Frage nach eventuellen Zusammenhängen zwischen den Konzentrationen der Immunglobuline der Erkrankten und

1. den klinischen Anliegen
2. den serologischen Erscheinungen
3. der therapeutischen Beeinflussbarkeit

im Vergleich zur Gruppe der serologisch Gesunden.

Bei den klinischen Anliegen wurden das Alter der Patienten, die Krankheitsdauer, die Krankheitsstadien und die Entzündungsaktivität der Kranken beider Gruppen untereinander und teilweise mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen.

In serologischer Hinsicht interessierten mögliche Zusammenhänge zwischen Immunglobulinspiegel und Elektrophoreseverhalten und EKS. Auch wurde nach einem unterschiedlichen Verhalten bei den Patienten mit chronischer Polyarthritits, bei denen die Rheumafaktortests positiv ausgefallen waren und solchen, bei denen keine Rheumafaktoren nachgewiesen werden konnten, in Bezug auf den Immunglobulingehalt gesucht.

Bei der Frage nach einer eventuellen therapeutischen Beeinflussbarkeit des Immunglobulinspiegels wurden verschiedene medikamentöse Behandlungsarten miteinander verglichen.

1.7.1 Kurze Charakterisierung der chronischen Polyarthritits (c.P.)

Die chronische Polyarthritits ist eine chronische Systemerkrankung des Bindegewebes mit destruierender Entzündung der Gelenke. Häufig beginnt sie zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen erkranken dreimal öfter als Männer. Begünstigend wirken feuchtes Klima, Stress, Menopause und familiäre Disposition. Ihre Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Zwar ist die konstitutionell bedingte erbliche Disposition auffällig, doch ist ein Erbgang noch nicht bekannt.

Pathologisch anatomisch kommt es an der Gelenkkapsel zur ödematösen Schwellung, Fibrinexsudation und zellulären Infiltrationen. Entweder wird Fibrin direkt in die Kapselwand eingebaut, oder es beginnt eine Einsprossung von gefäßreichem Bindegewebe von der Kapselwand ausgehend. Dieses Gewebe soll Fibrin resorbieren. So schiebt sich zungenförmig ein Pannus zwischen die Gelenkflächen. Auf diese Weise entsteht in späteren Stadien die fibröse Ankylose. In Folge dieser Veränderungen kommt es zur Zerstörung und Sklerosierung der Gelenkflächen.

Die chronische Polyarthritits kann schleichend, schubweise und selten auch akut nach banalem Infekt verlaufen. Sie kann zu frühzeitiger Invalidisierung führen, jedoch beeinträchtigt sie die Lebenserwartung nicht. Etwa 10 % der Fälle schreiten unaufhaltsam fort bis zur Verkrüppelung. Das ist sozialmedizinisch sehr bedeutungsvoll.

Serologisch fallen neben der chronischen Infektanämie und der erhöhten Blutkörperchensenkungsreaktion eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Gammaglobuline auf. In den meisten Fällen können Rheumafaktoren nachgewiesen werden. Dabei handelt sich um ein Protein mit dem Molekulargewicht zwischen 900000 und 950000, das der IgM-Globulinfraktion angehört. Als Antigen reagiert ein solcher Rheumafaktor immunologisch wie normales IgM; jedoch unterscheidet er sich von diesem durch seine Reaktionsfähigkeit mit strukturell veränderten Gamma-Globulin. Man kann ihn auch als Autoantikörper bezeichnen (15).

Die chemische Zusammensetzung des Rheumafaktors entspricht weitgehend der des normalen 19 S Gammaglobulins. Er dürfte in etwa mit der physiologischen Beta-2-M-Globulinfraktion identisch sein. Allerdings hat er nicht die Fähigkeit, mit leicht verändertem 7-S-Gammaglobulin Komplexe zu bilden. Bei der chronischen Polyarthrititis kann der Rheumafaktor in etwa 80 % der Fälle nachgewiesen werden. Allerdings kommen auch falsch positive Ergebnisse vor. (16).

Klinisch manifestiert sich die chronische Polyarthrititis im Initialstadium mit spindelförmigen Auftreibungen der Finger- mittel- und Grundgelenke. Auch fallen Druckdolenz der Gelenk- kapseln der Hand- und Ellenbogengelenke auf. Ähnliches ist auch an den Gelenken der unteren Extremität zu beobachten. Im fortgeschrittenen Stadium kann es schließlich zu progredi- enter Deformierung, Versteifung, sekundärer Muskel- und Kno- chenatrophie und Verkrüppelung kommen (20,22,11).

1.7.2 Kurze Charakterisierung der Spondylitis ankylosans (Sp.a.)

Die Spondylitis ankylosans ist eine chronische, entzündlich- rheumatische Systemerkrankung besonders der bindegewebigen Anteile des Bewegungsapparates. Vorwiegend sind Teile des Achsenskelettes befallen. Das Leiden hat teils destruktiven, teils metaplastisch produktiven Charakter mit ankylosieren- der Tendenz. Auch die Extremitätengelenke können mitbetroffen sein. Seltener beobachtet man jedoch eine viszerale Mani- festation.

Die Ätiologie dieser Krankheit ist unbekannt; eine dominant erbliche Disposition ist sehr wahrscheinlich. In 80 % der Fälle kommt es zur Manifestation zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Im Verhältnis erkranken auf 9 Männer eine Frau. Die gesamte Häufigkeit der Spondylitis ankylosans liegt bei 1-2 %.

Pathologisch anatomisch zeigt die Spondylitis ankylosans ein verhältnismäßig geringfügiges entzündliches Geschehen in der Synovialis der Wirbelgelenke und im lockeren peri-

vertebralen Bindegewebe. Dieses löst im Bandapparat der Gelenke einen Ossifikationsprozeß aus. Die knöcherne Überbrückung der Zwischenwirbelräume entsteht durch Abbau des distalen Fasermorpels und Ersatz durch Knochengewebe. Später bildet sich dann spongiöser Knochen, der schließlich vollständig die zentralen Bandscheibenpartien ersetzt. Die Verwachsung der Gelenkflächen geschieht durch eine pathologische Synchondrose und durch eine knöcherne Ankylose. Klinisch beginnt die Erkrankung meist schleichend. Sie ist charakterisiert durch einen tiefsitzenden Kreuz- und Rückenschmerz nach längerer Ruhe, der besonders nachts und frühmorgens auftritt. Das floride Stadium ist durch Iliosakralumbau (Iliosakralarthritis) gekennzeichnet. Der Prozeß breitet sich meist von kaudal nach kranial aus. Das Terminalstadium, in das 25 % der Kranken kommen, führt zur völligen Hilflosigkeit der Patienten. Besonders unangenehm ist dabei, daß in den Spätstadien noch bei 50 % der Patienten eine deutliche Krankheitsaktivität besteht.

Die Röntgenologie zeigt neben einer Osteoporose zunächst einmal den Umbau der Iliosakralgelenke. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Syndesmophytenbildung, und schließlich führt die Erkrankung zur bambusähnlichen Syndesmophytose. Die Spondylitis ankylosans ist nicht durch eine serologische Konstellation gekennzeichnet. Es fällt jedoch auf, daß die EKS meist mäßig beschleunigt ist. Die Albumine sind vermindert und die Globuline (Alpha₂ und Gamma) vermehrt. Das ist besonders bei peripherer Gelenkbeteiligung zu beobachten. (27,23,12).

2. Material, Methoden, Statistik

2.1 Angaben zu den Patienten und den gesunden Probanden

2.1.1 Gesunde Probanden

Die Gruppe der serologisch gesunden Probanden besteht aus 20 Personen, 9 männliche und 11 weibliche Leute. Wir bestimmten die Immunglobuline dieses Kollektivs quantitativ, um die Normalwerte festzulegen und damit die Voraussetzung für einen Vergleich mit den beiden Patientengruppen zu schaffen.

2.1.2 Patienten mit chronischer Polyarthrit (c.P.)

Das Kollektiv der Kranken mit chronischer Polyarthrit besteht aus 81 Patienten. Als deren mittleres Durchschnittsalter errechnet man 45,8 Jahre. Will man eine Unterteilung vornehmen, ist es zweckmäßig, eine seropositive von einer seronegativen Untergruppe (bezogen auf den Rheumafaktor) zu unterscheiden. Als Zuordnungskriterium dienten uns die Ergebnisse des Waaler-Rose-Tests und des Latex-Tropfentests. Bei Fällen, die keine eindeutige Einordnung in eine der beiden Gruppen zuließen, entschied das Ergebnis des Latex-Tropfen-Tests.

Weitere Angaben zu den Patienten sind in Tabelle 2 zusammenfassend gegeben (siehe auch Abb. 3).

Tabelle 2 : Die Zahlen bedeuten die Anzahl der Patienten

Geschlecht.	seropos. c.P. .		seroneg. c.P. .		gesamt	
weiblich	34	= 75,5 %	24	= 66,7 %	58	= 71,6 %
männlich	11	= 24,5 %	12	= 33,3 %	23	= 28,4 %
<u>Altersstufen der Patienten in Jahren</u>						
Geschlecht.	Altersstufen					
	. 11-20 .	21-30 .	31-40 .	41-50 .	51-60 .	61 u. älte
weiblich	3	6	14	12	11	12
männlich	0	6	7	3	3	4
<u>Krankheitsdauer der Patienten in Jahren</u>						
Jahre	. 0-2 .	3-5 .	6-10 .	11-15 .	16-20 .	21-25
Patienten	18	27	22	7	5	2

Die Tabelle bestätigt, daß Frauen ungefähr dreimal häufiger als Männer erkrankten.

2.1.3 Patienten mit Spondylitis ankylosans (Sp.a.)

Das Kollektiv der Kranken mit Spondylitis ankylosans besteht aus 60 Patienten mit einem mittleren Durchschnittsalter von 30,3 Jahren. Es gehören zu dieser Gruppe 7 Frauen und 53 Männer. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von 11,7 % zu 88,3 %. Danach erkrankten bei unseren Patienten Männer etwa neunmal öfter als Frauen. Tabelle 3 nennt weitere Angaben zu diesem Patientenkollektiv (siehe auch Abb. 4).

Tabelle 3 : Die Zahlen bedeuten die Anzahl der Patienten

Geschlecht . Altersstufen

	. 21-25 .	26-30 .	31-35 .	36-40 .	41-45 .	46-50 .
weiblich	0	1	4	1	0	1
männlich	5	12	17	10	5	4

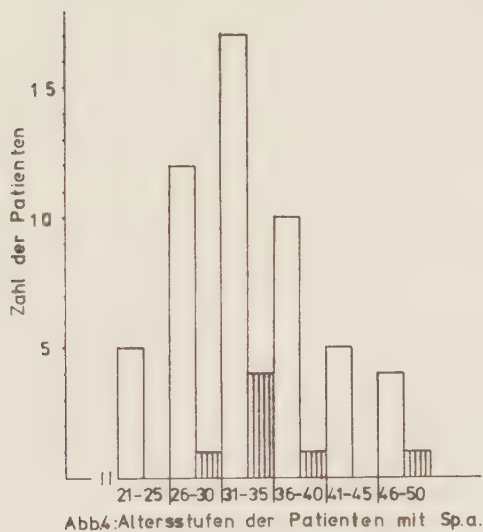
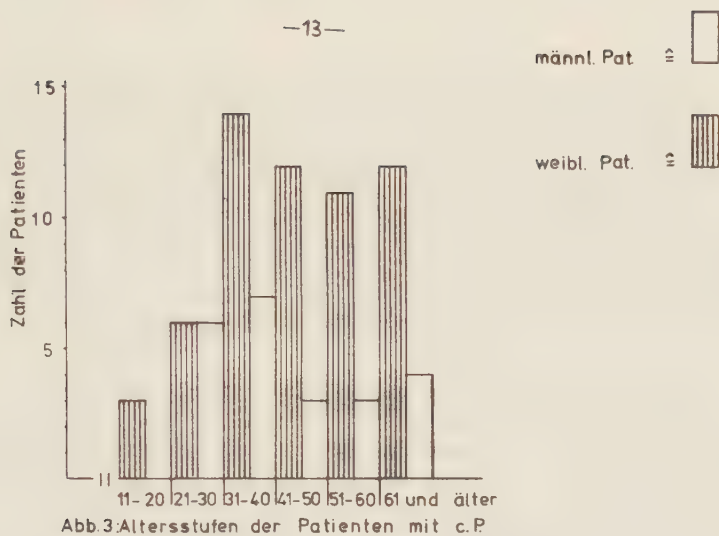
Krankheitsdauer

Jahre	. 0-2 .	3- 5 .	6-10.	11-15.	16-20.	21 u. länger
	7	11	17	14	3	8

2.2 Radiale Immundiffusion

quantitative Immunglobulinbestimmung

Mit Hilfe verschiedener Methoden können Plasmaproteine durch immunologische Verfahren quantitativ bestimmt werden. Das photometrische Verfahren, die Elektroimmundiffusion und die einfache lineare Immundiffusion nach Oudin seien hier nur erwähnt. Die einfache radiale Immundiffusion, die 1965 von Mancini et al. beschrieben wurde (18), soll genauer behandelt werden. Sie unterscheidet sich grundsätzlich von der linearen Immundiffusion darin, daß die Antigenkonzentration nicht aus der Wanderungsgeschwindigkeit des Immunpräzipitates, sondern aus der nach vollendeter Reaktion konstant bleibenden Fläche des Präzipitates ermittelt wird.



2.2.1 Prinzip der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini

Einer der Reaktionspartner ist in gleichmäßiger Konzentration in eine Agarerschicht eingebettet. Der andere wird in ein in das Gel gestanztes Startloch gegeben und diffundiert von dort. Beide Reaktionsteilnehmer reagieren miteinander unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Zwischen der Fläche des Präzipitates und der Konzentration besteht eine lineare Beziehung, die durch die Gleichung :

$$\pi r^2 = K \cdot Q_{Ag} + S$$

gegeben ist. Dabei bedeutet πr^2 die Kreisfläche des Präzipitates, Q_{Ag} die Antigenmenge, S der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate und K die Steigung der Geraden, die umgekehrt proportional der Antiserumkonzentration im Gel und dessen Schichtdicke ist. Es sei bemerkt, daß S eine Funktion der Größe der Auftragsstelle ist. Mit Standardisierungsmaßnahmen, die die Variablen K und S konstant halten sollen, und bei Benutzung von Standard-Proteinpräparaten ist es möglich, eine Bezugskurve aufzustellen, die ein direktes Ablesen der Antigenkonzentration einer Analysenlösung ermöglicht.

2.2.2 Herstellen der Testplatten

Will man die Testplatten nicht kommerziell erwerben, kann man sie wie folgt selbst herstellen. Zu 100 ml Barbiturat-Puffer pH 8,6 gibt man 3 g Agar (purum). Die Lösung wird in einem siedenden Wasserbad erhitzt und ständig dabei gerührt bis der ganze Agar sich gelöst hat. Danach gibt man die so gewonnene Stammlösung in Reagenzgläser und bewahrt sie gut verschlossen bei 4°C bis zur weiteren Verwendung auf.

Die geforderte Menge der Stammlösung wird im siedenden Wasserbad geschmolzen und dann auf 60°C abgekühlt. Das Antiserum oder dessen Lösung in Barbiturat-Puffer wird auf 55°C erhitzt. Beide Lösungen werden dann zu gleichen Volumina so vollkommen wie möglich gemischt unter Vermeidung von Blasenbildung. Dann wird die Antiserum-Agarlösung unverzüglich in

vorgewärmte Formen oder Petrischalen gegeben. Der letzte Schritt muß sehr sorgfältig durchgeführt werden, damit eine gleichmäßig dicke Schicht des Antiserum-Agargels entsteht. Nach Erstarrung stanzt man in die Gelschicht mit einer abgeschliffenen Injektionsnadel Löcher einheitlicher Größe (1-2 mm).

Wir benutzten bei unseren Untersuchungen Tripartigen^R-Immun-diffusionsplatten der Firma Behring A.G.

2.2.3 Material

Tripartigen^R-Immundiffusionsplatten der Firma Behring AG
Mikroliterspritze

Meßlupe mit 1/10 mm Einteilung

Untersuchungsmaterial

Für die Bestimmung von IgA und IgM benötigt man unverdünntes Serum; für die IgG-Bestimmung um 1:10 verdünntes Serum. Die Tripartigen^R-Immundiffusionsplatte (Abb. 5) ist mit einer gleichmäßig dicken, das homogene Antiserum enthaltenden Agargelschicht beschichtet. In 12 eingestanzte Startlöcher wird das Patientenserum eingefüllt. Gelöste Antigenmoleküle diffundieren radial in die Agargelschicht und bilden einen Präzipitatzylinder aus. Dessen Grundfläche nach beendeter Diffusion ist direkt proportional der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Agargel (18,6).(7).

2.2.4 Ausführung

Um eine Bezugskurve (Abb. 6) aufstellen zu können, werden Standardimmunglobulinpräparate (I,II,III) für IgG, IgA und IgM, die von der Firma Behring AG bezogen wurden, benötigt. In die Stanzlöcher 1-3 füllt man jeweils 5 ml der Standardimmunglobuline (I,II,III) mit einer Mikroliterspritze ein. Die quadrierten Durchmesser der Standardpräzipitatringe trägt man als Funktion der Standardkonzentration auf Millimeterpapier auf. Daraus resultiert eine Gerade, die die Ordinate bei 11 mm² schneidet. Nur zur IgG-Bestimmung muß das zu untersuchende Serum auf 1:10 verdünnt werden. Die Stanzlöcher 4-12 der Tripartigen^R-Immundiffusionsplatten werden mit jeweils 5 ml des Patientenserums beschickt. Danach werden die Platten fest verschlossen, und man läßt sie bei Raumtempera-

tur stehen. Unterschiedliche Reaktionstemperatur soll nach Mancini das Meßergebnis allerdings nicht beeinflussen. Die Mindestdiffusionszeit beträgt für IgG und IgA 50 Stunden, für IgM 80 Stunden. Nach Ablauf der Reaktionszeiten mißt man die Präzipitatringe mit Hilfe der Meßlupe auf 0,1 mm genau aus. Die zugehörigen Immunglobulinkonzentrationen kann man über die Eichkurve leicht ermitteln (10,7).

Der Hersteller gibt folgende Werte als Meßbereiche an :

IgG : 20 - 200 mg/100 ml

IgA : 30 - 350 mg/100 ml

IgM : 40 - 400 mg/100 ml

Bei Immunglobulinkonzentrationen, die oberhalb der angegebenen Meßbereiche liegen, muß das Patientenserum den Anmerkungen der Hersteller entsprechend verdünnt werden.

2.3 statistische Methoden

Wenn man bei biologischem Material quantitative Beobachtungen macht, hat man neben Meßfehlern auch mit zufälligen Veränderlichkeiten, die durch das Material bedingt sind, zu rechnen. Meßfehler und Veränderlichkeiten sind für die biologische Variabilität verantwortlich, und die Ursachen hierfür soll die Statistik helfen aufzuklären. Dazu untersucht man Stichproben des Materials und will die Schlußfolgerungen auf eine Grundgesamtheit übertragen. Das heißt : Die statistischen Methoden sollen dazu dienen, aus stichprobenartigen Werten wesentliche Informationen über eine oder mehrere Grundgesamtheiten zu erhalten.

2.3.1 statistische Zusammenfassung

Nach der Erhebung trachtet man im allgemeinen danach, die erhaltenen Informationen zu verdichten, sie zusammenzufassen. Hierzu dient neben anderen Methoden die graphische Darstellung. Eine Möglichkeit dazu ist das Histogramm, das angibt, wie oft verschiedene Werte bei den Messungen vorkommen. Der erste Schritt einer Zusammenfassung ist die Berechnung der Variationsbreite, worunter man die Differenz zwischen dem

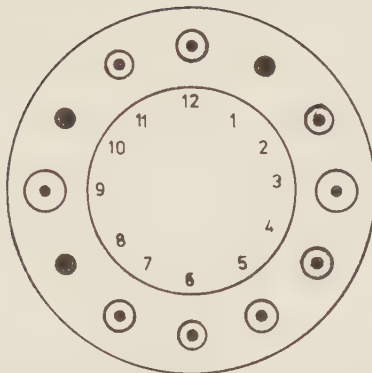


Abb. 5 : Antiserum - Agargel - Immundiffusionsplatte

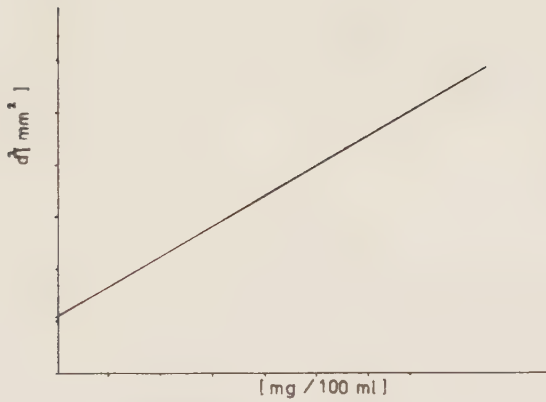


Abb 6 : Bezugskurve

größten und dem kleinsten Meßwert versteht. Nach einer geeigneten Unterteilung, zum Beispiel in Klassen, errechnet man Häufigkeiten, d.h. wie oft ein Merkmal in jeder Klasse vorkommt, und trägt sie graphisch auf. In der Darstellung sind sie sowohl den Flächen als auch dem Höhenwert proportional, wenn die Klassen die gleiche Breite haben.

Bei stetiger Vergrößerung der Gesamtzahl der Beobachtungen charakterisiert eine Kurve (Häufigkeitskurve) sehr schön die Darstellung der Grundgesamtheit. Sie ist zweckmäßig, wenn man annimmt, daß die Zufallsvariable sehr oft gemessen werden kann und jeder Wert unter der Kurve eine solche Messung darstellen könnte.

Die relative Häufigkeit, die die Wahrscheinlichkeit ausdrückt, eine Beobachtung in der entsprechenden Klasse zu machen, stellt den relativen Anteil der Fläche jeder Säule an der Gesamthäufigkeit dar und errechnet sich, indem man die Häufigkeiten durch ihre Gesamtsumme teilt.

2.3.2 zahlenmäßige Zusammenfassung

Für die zahlenmäßige Zusammenfassung könnte man den Durchschnitts- oder Mittelwert ermitteln. Man erhält ihn, wenn man bei einer Anzahl von n einzelnen Beobachtungen $(x_1, x_2, \dots, x_n)$ die Summe $\sum$ aller Einzelwerte durch ihre Anzahl n dividiert. Ein allgemeines Glied der Stichprobe wird mit x_i bezeichnet, wobei i stellvertretend für jeden Wert der n Beobachtungen stehen kann. Formelmäßig drückt man den Mittelwert $\bar{x}$ mit der Gleichung :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{aus.}$$

Einschränkend muß gesagt werden, daß der Mittelwert nur bei annähernd symmetrischer Verteilung die modalen Klassen, d.h. die Klassen der meisten Häufigkeiten, charakterisiert. Liegt hingegen eine schiefe Verteilung vor, ist der Mittelwert weniger repräsentativ. Hier nimmt man besser den Medianwert als Maßzahl für den Durchschnitt. Das ist der zentrale Wert, wenn man die Meßwerte der Größe nach ordnet. Er reprä-

sentiert die Kenngröße einer schiefen Verteilung besser, denn er liegt der modalen Klasse näher.

Die Flächen- oder Wahrscheinlichkeitseigenschaft des Medianwertes der Grundgesamtheit x_M wird durch die Formel :

$$P(x < x_M) = P(x > x_M) = \frac{1}{2}$$

ausgedrückt und bedeutet, daß die Wahrscheinlichkeit, daß die Variable einen Wert, der kleiner als der Medianwert ist, annimmt gleich der ist, daß sie einen größeren Wert annimmt, nämlich $\frac{1}{2}$.

2.3.3 Methode bei multiplen Meßwerten

In vielen Fällen sollen mehrere verschiedene Variable pro Merkmalsträger untersucht werden. Dabei will man möglichst mehrere Veränderliche gleichzeitig analysieren. Als graphische Darstellung eignen sich in diesem Fall Säulen- und Kreisdiagramme. Im Unterschied zu Histogrammen werden hier keine Zählergebnisse, sondern die Durchschnittswerte dargestellt.

2.3.4 Schluß auf die Grundgesamtheit

Da einzelne Stichprobenwerte, der Mittel- und Medianwert praktisch nie als Schätzwerte richtig sind, sollte man besser einen Bereich angeben, der mit genügend großer Sicherheit den Wert für die Grundgesamtheit enthält. Bei einem einzigen Wert macht man eine Punkt-, bei einem Bereich von Werten eine Intervallschätzung.

Bei einer Reihe von Meßwerten $x_1, x_2 \dots x_n$ aus einer Grundgesamtheit bestimmt man zwei Zahlen M_u und M_o , zwischen denen mit großer Wahrscheinlichkeit der Medianwert M liegt. Dieses Intervall nennt man Konfidenzintervall. Bei vielen wiederholten Messungen sollen nach Übereinkunft in 19 von 20 Fällen die Werte von M zwischen M_u und M_o liegen. Das ist gleichbedeutend mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,95 oder 95 %. Es gilt die Formel :

$$P(M_u < M < M_o) = 0,95$$

Eine Methode zur Intervallschätzung des Medianwertes fand 1936 Thompson. Danach ordnet man die Werte der Größe nach und bringt sie in eine Rangordnung. Als Grenzen verwendet man den k -ten Wert von unten bzw. von oben, wobei k so gewählt ist, daß die Wahrscheinlichkeit für den Einschluß des Medianwertes durch diese Grenzen nicht kleiner als 0,95 ist. In statistischen Tabellen findet man die genauen Werte für k .

2.3.5 Vergleich mehrerer Stichproben

Zwar kann man mit Hilfe graphischer Darstellungen Unterschiede zwischen Stichproben sehen, doch geben sie keinen Hinweis, ob sie nicht nur zufällig sind. Auch der Median- und Mittelwert geben hier kaum einen brauchbaren Hinweis, denn man weiß ja nicht, inwieweit die aufgetretenen Unterschiede real sind. Ein geeignetes Verfahren bietet hier das von Whitney und Mann. Hat man n_1 Beobachtungen einer Variablen x und n_2 Beobachtungen einer Variablen y vorliegen, ordnet man zunächst die gemessenen Werte ihrer Größe nach. Anschließend teilt man jeder Beobachtung einen Rang in bezug auf beide Stichproben zu. Danach summiert man die Ränge für jede Stichprobe und erhält so die Summen R_1 und R_2 . Es gilt dann :

$$R_1 + R_2 = \frac{1}{2} (n_1 + n_2)(n_1 + n_2 + 1)$$

Die Konfidenzgrenzen der Differenz der Medianwerte beider Grundgesamtheiten werden durch zwei Werte in der Folge der Stichprobendifferenzen gegeben, diese mit Hilfe einer statistischen Tabelle als Größe U (Maßzahl nach Wilcoxin) bestimmt. U_1 und U_2 berechnen sich in unserem Verfahren nach den Gleichungen :

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{1}{2} n_2 (n_2 + 1) - R_2$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{1}{2} n_1 (n_1 + 1) - R_1$$

2.3.6 Signifikanztest

Als Signifikanztest bezeichnet man ein Verfahren, das die Gleichheit zweier Grundgesamtheiten prüft. Er beruht auf der

sogenannten Nullhypothese. Will man entscheiden, ob die Nulldifferenz zwischen den Grundgesamtheiten mit den Stichprobenwerten verträglich ist, berechnet man die Wahrscheinlichkeit der Werte unter der Annahme, daß die Grundgesamtheiten wirklich gleich sind. Ist diese Wahrscheinlichkeit nicht zu klein, kann die Nullhypothese akzeptiert werden, ist sie zu klein, muß sie verworfen werden. Als Grenzwert betrachtet man nach Konvention 5 %. Beim Verfahren von Mann und Whitney führt man den Signifikanztest durch, indem man prüft, ob entweder U_1 oder U_2 kleiner oder gleich den Tabellenwerten ist.

2.3.7 Korrelation

Will man bei zwei Variablen Messungen vornehmen und dann die Zahlenwerte miteinander vergleichen, leistet der Korrelationskoeffizient von Kendall gute Dienste. Er ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen den Rangzahlen zweier Variabler. Zuerst ordnet man die Größenpaare der n Messungen von x_a und x_b (bzw. x und y) nach steigender Größenordnung einer Variablen. Dann zählt man bei der Variablen, nach der nicht geordnet wurde, mit dem linken Paar beginnend die Anzahl P der Werte, die größer und die Anzahl Q der Werte, die kleiner sind als der Wert auf der linken Seite. Man wiederholt diesen Prozeß für den Wert, der rechts vom ersten Wert liegt unter Berücksichtigung nur der rechts liegenden Werte. Das Verfahren wird über die ganze Reihe fortgesetzt. Anschließend bildet man die Differenz $P-Q$ für jedes Paar. Schließlich summiert man die Werte zu einer statistischen Maßzahl S . Den Korrelationskoeffizienten erhält man nach der Formel :

$$\tau = \frac{2 S}{n(n-1)}, \text{ wobei } n \text{ die Zahl der Beobachtungs-}$$

Paare ist.

Zur Überprüfung der Signifikanz kann man in statistischen Tabellen die Überschreitungswahrscheinlichkeit suchen. Der Wert gibt dann an, ob der Wert S erreicht worden wäre, wenn beide Variable unkorreliert wären (8).

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse bei der gesunden Probandengruppe

Wir bestimmten die Immunglobulinkonzentrationen bei 20 gesunden Probanden. Aus den Werten wurden dann die Medianwerte ermittelt und in Abb. 7 graphisch dargestellt. In Tabelle 4 werden weitere Angaben zu diesem Komplex gemacht.

Tabelle 4 :

Immunglob. (Bezeichn)	Medianwert. (mg/100ml)	Variationsbreite. (mg/100ml)	Konfidenz- grenzen (mg/100ml)	Konfidenz- koeffizient (%)
IgG	1180	1070	1120-1290	99,74
IgA	198	252	146- 220	
IgM	156	268	135- 204	

In Anlehnung an Becker et al. (6) wurde der Normbereich - wie unten folgt - festgelegt, der bei den weiteren Auswertungen zugrunde gelegt wurde :

Normbereich :

Immunglobulin. Konzentration (mg/100 ml)

IgG	800 - 1800
IgA	100 - 400
IgM	60 - 250

Abb. 7

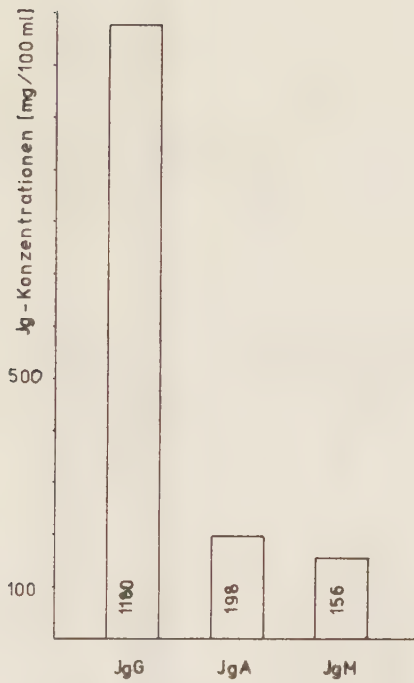


Abb. 7 Jg-Konzentrationen bei der
gesunden Kontrollgruppe
Auftragung der Medianwerte

3.2 Ergebnisse der Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Polyarthrit (c.P.)

3.2.1 Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen im Serum bei Patienten mit seropositiver c.P. mit denen der gesunden Probanden

Wir stellten fest, daß die Immunglobulinspiegel bei Patienten mit seropositiver chronischer Polyarthrit höher als die der gesunden Kontrollgruppe waren. In Abb. 8 wurden die Medianwerte aufgetragen, Tabelle 5 nennt weitere Daten. Beim Signifikanztest zeigte sich, daß IgG charakteristisch erhöht ist, während für IgA und IgM keine signifikante Konzentrationserhöhung gefunden wurde.

Tabelle 5 :

Immunglob. (Bezeichn)	Medianwert (mg/100ml)	Variationsbreite (mg/100 ml)	Konf.-Grenz (mg/100 ml)	Konf.Koeff. (%)
-----------------------	-----------------------	------------------------------	-------------------------	-------------------

1. bei seropositiver c.P.

IgG	1480	2100	1200-1860	99,34
IgA	260	449	136- 350	
IgM	228	537	170- 310	

signifikant erhöht : IgG !

2. bei seronegativer c.P.

IgG	1470	1600	1240-1680	99,60
IgA	234	414	162- 305	
IgM	204	414	156- 307	

signifikant erhöht : IgG !

3.2.1.1 Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit seronegativer c.P. mit denen der gesunden Probanden

Wie aus Abb. 8 und Tabelle 5 ersichtlich verhalten sich die Immunglobulinkonzentrationen bei seronegativer chronischer Polyarthrit sehr ähnlich denen bei seropositiver chronischer Polyarthrit. Bezüglich der Signifikanz gilt hier auch, was in 3.2.1 festgestellt wurde.

Abb. 8

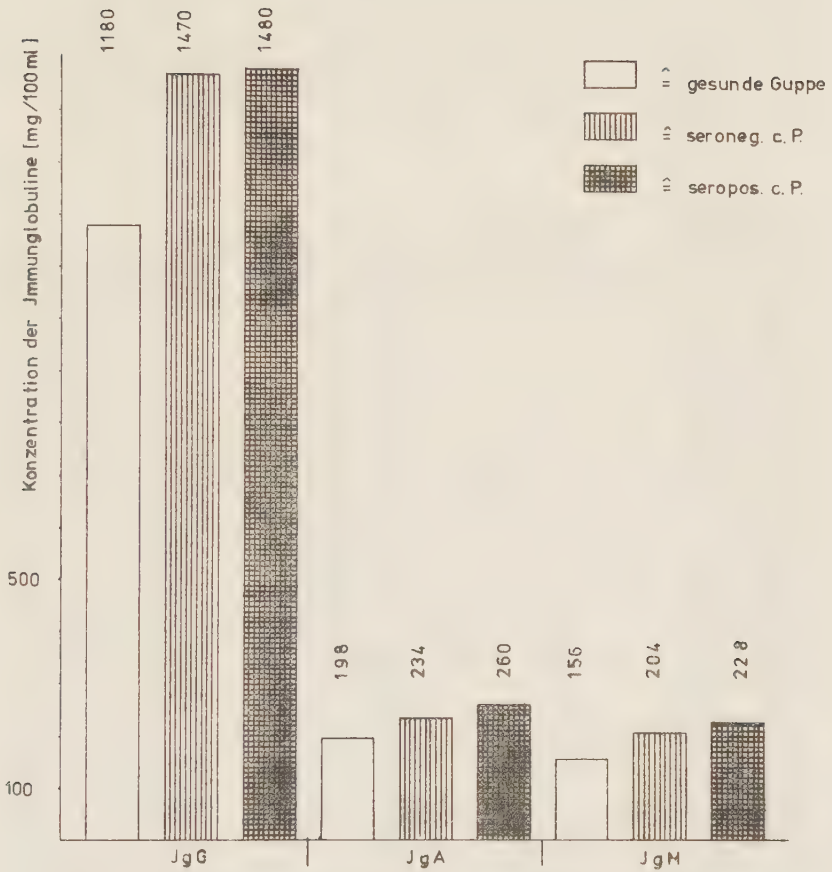


Abb. 8: Darstellung der Medianwerte der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit c.P. und der gesunden Kontrollgruppe

3.2.2 Lebensalter und Immunglobulinkonzentrationen

Bei der Untersuchung, ob eine Beziehung zwischen dem Lebensalter und den Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Polyarthritits besteht, konnte kein Zusammenhang erkannt werden. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der einzelnen Werte. Die Zahlen geben die Häufigkeiten an.

Tabelle 6 :

Immunglob. (mg/100ml)	Altersstufen (Jahre)					
	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 und älter
<u>IgG</u>						
800-1000	0	0	0	0	2	1
1001-1200	0	3	3	1	3	5
1201-1400	1	2	3	3	4	5
1401-1600	0	1	4	6	2	1
1601-1800	0	1	3	4	0	2
1801-2000	0	0	2	3	4	1
2001-2200	0	0	2	1	0	2
2201-2400	0	1	0	0	2	0
2401 u.m.	0	0	2	0	0	0
<u>IgA</u>						
50- 100	0	1	2	1	1	0
101- 150	1	2	2	1	2	4
151- 200	0	1	4	4	1	0
201- 250	0	1	3	3	1	4
251- 300	1	1	5	3	4	2
301- 350	0	1	2	4	2	3
351- 400	0	1	0	2	1	2
401- 450	0	0	0	0	2	0
451 u.m.						
<u>IgM</u>						
50- 100	0	1	1	2	0	2
101- 150	1	1	2	0	2	2
151- 200	0	3	6	3	3	4
201- 250	0	0	3	6	6	4
251- 300	1	1	4	2	1	0
301- 350	0	0	1	3	1	0
351- 400	0	1	1	0	2	4
401- 450	0	0	1	1	1	1
451 u.m.	0	1	0	1	2	0

3.2.3 Immunglobulinspiegel und Krankheitsstadien

Die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen in bezug zu den verschiedenen Krankheitsstadien (nach Steinbrocker) zeigt einen leichten Anstieg der Werte, besonders von IgG.

In Abb. 9 wurden die Medianwerte der Immunglobulinkonzentrationen bei Berücksichtigung des Krankheitsstadiums aufgetragen. Zum Vergleich wurde auch das Immunglobulinkonzentrationsniveau der gesunden Kontrollgruppe eingezeichnet. In Tabelle 7 werden weitere Angaben zu den in der Zeichnung verwendeten Werten gemacht.

Tabelle 7 :

Immunglob. Medianwert. Konfid.-Grenz. Konfid.-Koeff. Stadium
(Bezeichn.) (mg/100ml) (mg/100ml) (%) (Steinbrocker)

1. für seropositive c.P.

IgG	1460	1290-1570	98,82	I
IgA	202	150- 234		
IgM	176	170- 212		
IgG	1680	1660-1810	96,88	II
IgA	305	284- 456		
IgM	188	186- 238		
IgG	1470	1290-1760	96,48	III
IgA	260	202- 270		
IgM	280	206- 324		
IgG	1860	1740-1920	97,86	IV
IgA	324	270- 372		
IgM	256	244- 310		

2. für seronegative c.P.

IgG	1340	1240-1400	97,76	I
IgA	210	168- 266		
IgM	200	184- 238		
IgG	1600	1590-1630	97,86	II
IgA	234	184- 306		
IgM	222	204- 238		
IgG	1290	1280-1490	96,08	III
IgA	280	168- 288		
IgM	170	154- 198		

In unserem Patientenkollektiv mit seronegativer c.P. befanden sich keine Kranken mit chronischer Polyarthritits im Stadium IV nach Steinbrocker.

3.2.3.1 Ein direkter Zusammenhang zwischen den Immunglobulinkonzentrationen und der Dauer der Erkrankung ist nicht gegeben. Allerdings nimmt häufig mit der Dauer der Erkrankung auch das Krankheitsstadium zu, und das steht ja nach 3.2.3 in bezug zu den Immunglobulinspiegeln. So könnte man also höchstens von einem indirekten Einfluß der Erkrankungsdauer auf die Immunglobulinkonzentrationen sprechen. Dieser läßt sich allerdings nicht quantitativ fassen.

□ ≙ seropos. c.p.
 ▨ ≙ seroneg. c.p.
 X(Jg.) ≙ Jg-Konzentrationen (Medianwerte) der gesunden Kontrollgruppe

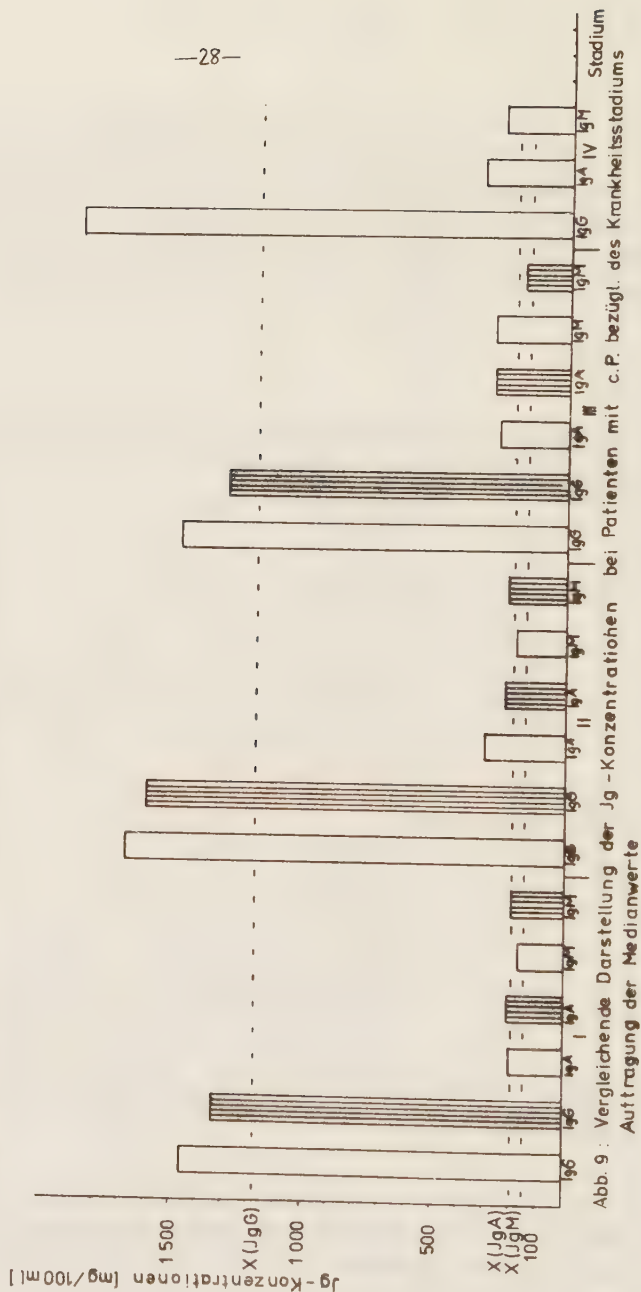


Abb. 9 : Vergleichende Darstellung der Jg -Konzentrationen bei Patienten mit c.p. bezügl. des Krankheitsstadiums
 Auftragung der Medianwerte

3.2.4 Verhalten der Immunglobulinspiegel in bezug zur

Entzündungsaktivität (E.A.) nach Voit und Gamp bei c.P. Besonders interessant verhalten sich die Immunglobulinspiegel bei chronischer Polyarthrit in bezug zur Entzündungsaktivität: Wir fanden mit zunehmender Entzündungsaktivität auch eine Zunahme der Immunglobulinkonzentrationen. Dieses Verhalten war bei seropositiver und bei seronegativer c.P. zu beobachten. Ferner fiel bei der seropositiven chronischen Polyarthrit auf, daß mit der Entzündungsaktivität auch der prozentuale Anteil der Immunglobulinkonzentration, der über dem Normbereich liegt, größer wird. Die Abbildungen 10 und 10 a drücken das hier gesagte graphisch aus. Tabelle 8 vervollständigt die Angaben. Es muß noch bemerkt werden, daß was in 3.2.4 gesagt wird statistisch nicht signifikant ist in bezug auf die Unterschiede.

Tabelle 8 :

Immunglob. (Bezeichn)	Medianwert. (mg/100ml)	Konfid.-Grenz. (mg/100ml)	Konfid.-Koeff. (%)	Entz.Akt. (Voit/Gamp)
--------------------------	---------------------------	------------------------------	-------------------------	--------------------------

1. bei seropositiver c.P.

In unserem Patientenkollektiv befanden sich keine Patienten mit seropositiver c.P., deren Krankheit eine Entzündungsaktivität der Stufe 0 hatte.

IgG	1260	1240-1290	95,10	1
IgA	150	134- 162		
IgM	178	176- 228		
IgG	1680	1637-1760	98,44	2
IgA	305	264- 316		
IgM	212	206- 228		
IgG	1820	1730-1860	97,86	3
IgA	314	305- 324		
IgM	244	226- 280		
IgG	1950	1920-1980	96,88	4
IgA	372	270- 442		
IgM	324	314- 330		

2. bei seronegativer c.P.

IgG	1240	1150-1265	99,22	0
IgA	172	162- 210		
IgM	184	180- 204		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 31.

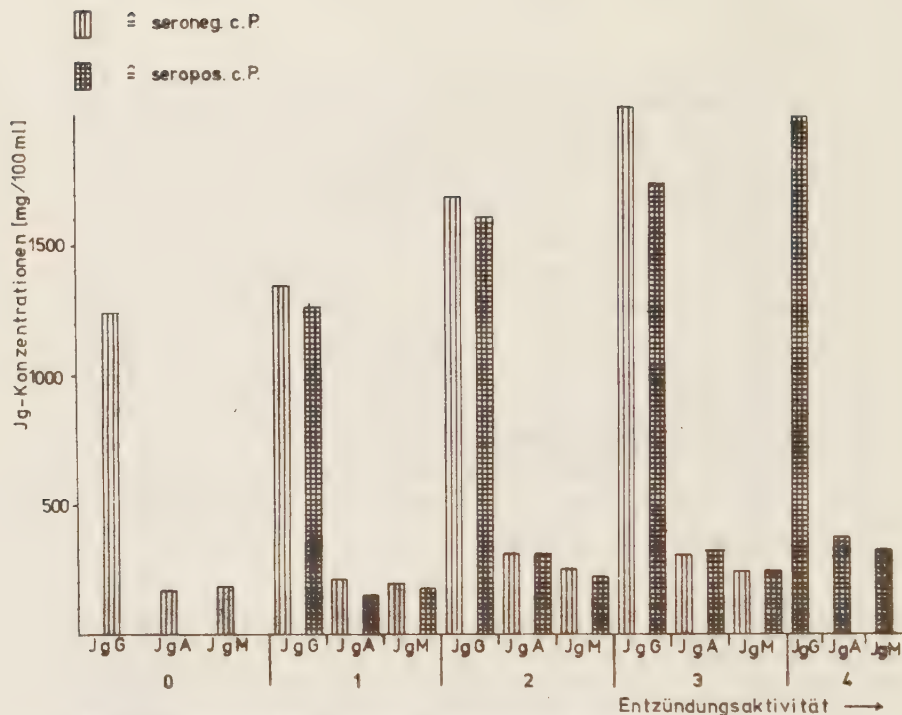


Abb.10 Medianwerte der Jg-Konz. in bezug zur Entzündungsaktivität

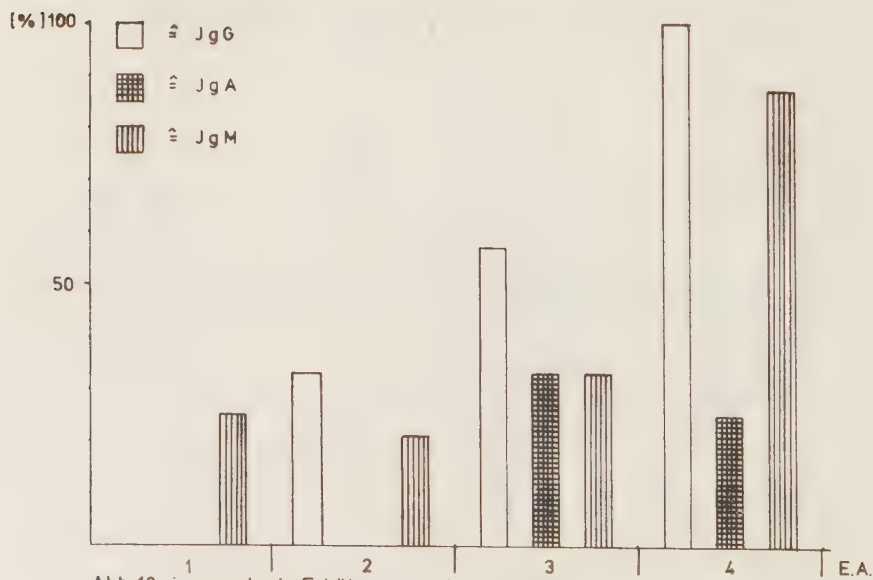


Abb.10a: prozentuale Erhöhung der Jg-Konz. über den Normbereich in bezug zur Entzündungsaktivität (E.A.) bei seropos. c.P.

Fortsetzung von Tabelle 8 :

Immunglob. (Bezeichn)	Medianwert. (mg/100ml)	Konfid.-Grenz. (mg/100ml)	Konfid.-Koeff. (%)	Entz.-Akt. (Voit/Gamp)
IgG	1340	1290-1490	98,70	1
IgA	210	184- 212		
IgM	198	184- 204		
IgG	1600	1400-1630		2
IgA	306	305- 380		
IgM	250	222- 307		
IgG	2020	1950-2100		3
IgA	305	288- 320		
IgM	238	160- 254		

In unserem Patientenkollektiv befanden sich keine Patienten mit seronegativer c.P., deren Krankheit eine Entzündungsaktivität der Stufe 4 hatte.

3.2.5 Immunglobulinkonzentration und Gamma-Globulin (absolut)

Der Vergleich der Gamma-Globulin-Werte der Elektrophorese mit den Immunglobulinkonzentrationen ist für IgG recht bemerkenswert. Denn mit den Gamma-Globulin-Werten wächst auch die IgG-Konzentration an. Das konnte sowohl bei der Gruppe der Patienten mit seropositiver chronischer Polyarthrititis als auch bei der mit seronegativer chronischer Polyarthrititis beobachtet werden. In Abb. 11 zeigt das eine graphische Darstellung. Für IgA und IgM konnte keine ähnliche Beziehung gefunden werden. Aus Tabelle 9 können Daten zur Korrelation entnommen werden.

Tabelle 9 :

Immunglob. (Bezeichn)	Korrelationskoeffizient. seropos.	Korrelationskoeffizient. seroneg.	Signifikanz seropos.	Signifikanz seroneg.
IgG	0,822	0,866	0,054	0,012
IgA	0,266	-----	38	90
IgM	0,277	-----	29	90

Die Werte des Signifikanztests geben die Wahrscheinlichkeit an, daß eine statistische Maßzahl S, die sich nach den Ausführungen in 2.3.7 errechnen läßt, erreicht oder unterschritten wird, wenn beide Variablen unkorreliert sind. Da die Werte für IgG sehr klein sind, kann man die Nullhypothese verwerfen.

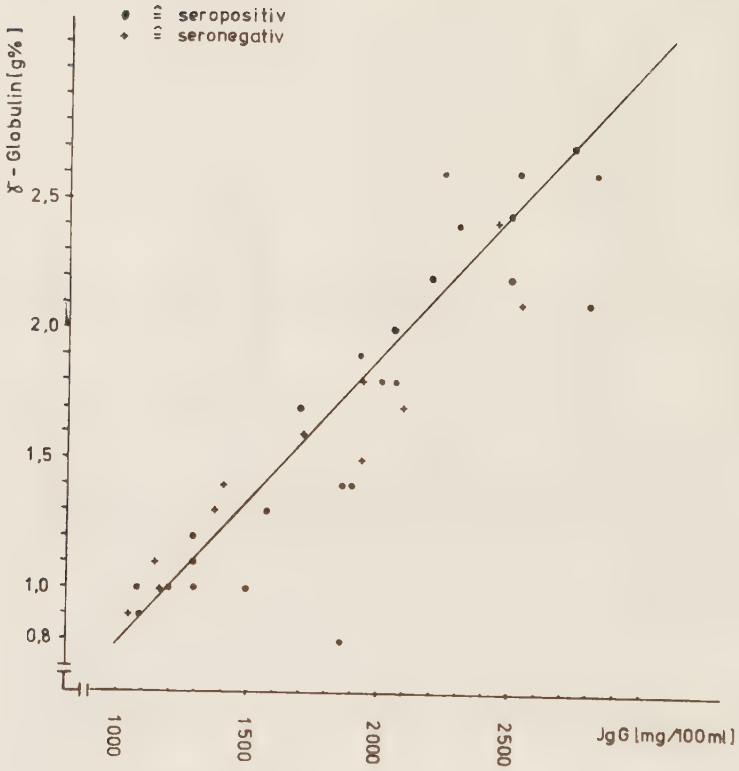


Abb.11: Beziehung zwischen γ -Glob. und JgG

3.2.6 Beziehung zwischen dem Rheumafaktortest-Titer und der IgM-Konzentration

Die Untersuchung, ob der Titer in Rheumafaktortests (hier : Waaler-Rose-Test) in irgendeiner Beziehung zum IgM-Spiegel steht, zeigte, daß man keine Zusammenhänge mit dieser Methode finden kann. Zwar zeigten 72,5 % der Patienten mit einem Titer von 1:4096 auch einen erhöhten IgM-Spiegel, doch erscheint dieser Prozentsatz wenig charakteristisch, wenn man berücksichtigt, daß nur 38 % der gesamten Fälle mit positivem Titerbefund (=seropositive Gruppe) eine deutlich erhöhte IgM-Konzentration zeigten. Die Berechnungen ergaben einen Korrelationskoeffizienten von 0,15; der Signifikanztest brachte einen Wert von 53.

3.2.7 BKS und Immunglobulinspiegel

Auch bezüglich der BKS und den Immunglobulinkonzentrationen konnte kein grundlegender Zusammenhang gesehen werden. 58 % der Patienten mit seropositiver c.P. zeigten eine mäßig bis stark erhöhte Blutkörperchensenkungsreaktion ohne jedoch einen Hinweis auf korrelierende Zusammenhänge zur Immunglobulinkonzentration zu geben. In fast allen Fällen zeigten allerdings Patienten mit Immunglobulinkonzentrationen, die über dem Normbereich lagen, eine zumindest leicht erhöhte BKS. Bei Überprüfung auf Signifikanz stellte sich jedoch heraus, daß diese Beobachtung statistisch nicht signifikant ist. Bei dem Patientenkollektiv mit seronegativer chronischer Polyarthrititis zeigten 41 % eine leicht bis mäßig erhöhte BKS, während beim Rest normale Werte gefunden wurden. Korrelationskoeffizient und Signifikanztest ergaben für beide Gruppen folgende Werte :

seropositive c.P. :	Korrelationskoeffizient :	0,34
-	Signifikanztest	: 55 %
seronegative c.P. :	Korrelationskoeffizient :	0,21
	Signifikanztest	: 62 %

3.2.8 therapeutische Betrachtung

Hinsichtlich der Therapie interessierten uns drei medikamentöse Behandlungsarten und ihre eventuellen Auswirkungen auf die Immunglobulinkonzentrationen :

1. Therapie mit Goldsalzen
2. Behandlung mit D-Penicillamin
3. kombinierte Behandlung (1. und 2.)

Insgesamt wurden von unseren Patienten 5 nur mit Goldsalzen, 17 mit Goldsalzen und anderen Medikamenten (wie z.B. Corticoide und Antirheumatika) und 4 Kranke mit Goldsalzen und Medikamenten der Gruppe 2. 18 Patienten wurden schließlich nur mit D-Penicillamin therapiert. Die restlichen Patienten erhielten eine andere Therapie, die aber hier nicht berücksichtigt werden soll. Unsere Untersuchungen ergaben keinen Hinweis darauf, daß eine der Behandlungsarten einen direkt feststellbaren Einfluß auf die Immunglobulinkonzentrationen nimmt. Zwar konnten einige Verschiebungen der Immunglobulinspiegel beobachtet werden, die sich aber als nicht signifikant erwiesen.

3.2.9 Kasuistik

Bei einer 58-jährigen Patientin fiel neben einer seropositiven chronischen Polyarthrititis eine Begleitparaproteinämie auf. Seit 1957 klagte die Patientin über arthritische Beschwerden. Sie wurden als chronische Polyarthrititis mit positivem Rheumafaktortest diagnostiziert. Inzwischen sind beide Hand-, die Sprung-, die Fingergrund- und die Interphalangealgelenke befallen. Schmerzen traten außerdem im linken Hüft- und Schultergelenk sowie ischialgieforme Schmerzen links auf.

Bei der klinischen Untersuchung fallen Deformationen beider Knie, linksseitig eine endgradige Streckhemmung des Ellenbogens und akut entzündete Handgelenke mit ausgeprägter Synovitis sowie eine Atrophie der kleinen Handmuskeln auf. Am linken Knie läßt sich das sogenannte Schubladenphänomen auslösen.

Die Laboruntersuchungen zeigten eine stark erhöhte Senkungsreaktion und alkalische Phosphatase, einen deutlich erniedrigten Eisenspiegel und elektrophoretische Veränderungen. Die Alpha-2-Fraktion war stark erhöht und die Albumin- und Gammafraktion deutlich erniedrigt. Rheumaserologische Untersuchungen zeigten stark positive Werte beim Waaler-Rose-Test und beim Latextropfentest. Die quantitative Bestimmung

der Immunglobuline wies auf eine immense Erhöhung der IgM- und auf eine mäßige der IgG- und IgA-Fraktion hin. Die Immunelektrophorese zeigte eine monoklonale Vermehrung der IgM-Globuline vom Kappa-Typ bei unverändertem IgG und IgA. Es fiel auf, daß das Gesamteiweiß nicht erhöht war.

Röntgenologisch wurde im Bereich der LWS eine schwerste Spondylosis deformans und Osteoporose, im Bereich der HWS eine schwere Osteochondrose und Spondylosis deformans festgestellt. Außerdem waren verschmälerte Gelenkspalte an den Kniegelenken, cystenartige Auflockerungen an den Händen im Bereich der Handwurzelknochen sowie Usuren an den Ossa navicularia und am Carpometacarpalgelenk zu bemerken. Auch wurden cystenartige Auflockerungen am distalen Ulnar- sowie im Bereich beider Ulnoradialgelenke bemerkt.

3.3 Ergebnisse bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Sp.a.)

3.3.1 Vergleich der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans mit denen der gesunden Kontrollgruppe

Auch bei unseren Patienten mit Spondylitis ankylosans fällt eine deutliche Erhöhung der Immunglobulinspiegel auf im Vergleich zu den Werten der gesunden Kontrollgruppe. In Abb. 12 wurden die Medianwerte beider Gruppen graphisch aufgetragen; Tabelle 10 nennt weitere Daten. Die Höhe der Immunglobulinspiegel ist durchaus mit der bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis zu vergleichen.

Tabelle 10 :

Immunglob.	Medianwert.	Variations-	-Konfidenzgrenz.	Konfid.-Koeff.
(Bezeichn)	(mg/100ml)	breite (mg/100ml)	(mg/100ml)	(%)
IgG	1500	1580	1150-2010	95,52
IgA	294	340	184- 414	
IgM	196	368	96- 280	

IgG ist statistisch signifikant erhöht.

3.3.2 Lebensalter und Immunglobulinkonzentrationen

Hinsichtlich des Lebensalters kann keine deutliche Veränderung in den Immunglobulinkonzentrationen bei unseren Patienten mit Spondylitis ankylosans festgestellt werden. Die Werte sind ähnlich wie bei der Patientengruppe mit chronischer Polyarthrititis eher zufällig durch alle Gruppen gestreut. Zwischen dem Lebensalter der Patienten mit Spondylitis ankylosans gibt es keine Korrelation zu den Werten der Immunglobulinspiegel. (Korrelationskoeffizient : 0,38).

3.3.3 Krankheitsstadium (nach Wurm und Ott) und Immunglobulinspiegel

Mit den Krankheitsstadien nach Wurm und Ott nehmen auch die Konzentrationen der Immunglobuline deutlich zu. Besonders

deutlich zeigt sich das für IgG. Abb. 13 zeigt die Darstellung der Medianwerte der Immunglobuline. Weitere Angaben kann man in Tabelle 11 finden.

Tabelle 11 :

Immunglob. (Bezeichn)	Medianwert (mg/100ml)	Konfid.-Grenz. (mg/100ml)	Variations- breite (mg/100ml)	Konfid.- Koeff. (%)	Stadium
IgG	1480	1250-1950	1390	96,64	I
IgA	268	218- 306	308		
IgM	174	102- 232	312		
IgG	1490	1315-1720	1080	95,68	II
IgA	300	196- 368	322		
IgM	164	138- 226	306		
IgG	1650	1520-1710	530	98,44	III
IgA	306	288- 386	322		
IgM	238	218- 280	288		
IgG	1810	1500-1890	1120	96,88	IV
IgA	308	300- 414	172		
IgM	196	190- 238			

3.3.4 Entzündungsaktivität (nach Voit und Gamp) und die Immunglobulinkonzentration bei Spondylitis ankylosans

Auch bei der Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans fiel eine Vermehrung der Immunglobuline mit zunehmender Entzündungsaktivität (nach Voit und Gamp) auf. Besonders deutlich zeigte sich das beim IgG-Spiegel der Kranken. In Abb. 14 wurden die Medianwerte der Immunglobulinkonzentrationen graphisch dargestellt. Weitere Angaben sind in Tabelle 12 zu finden.

(E.A. = Entzündungsaktivität)

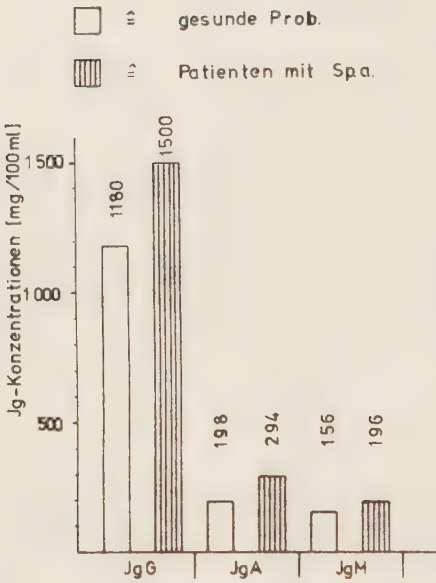


Abb.12: Auftragung der Medianwerte der Jg-Konzentrationen bei gesunden Probanden und Kranken mit Sp.a.

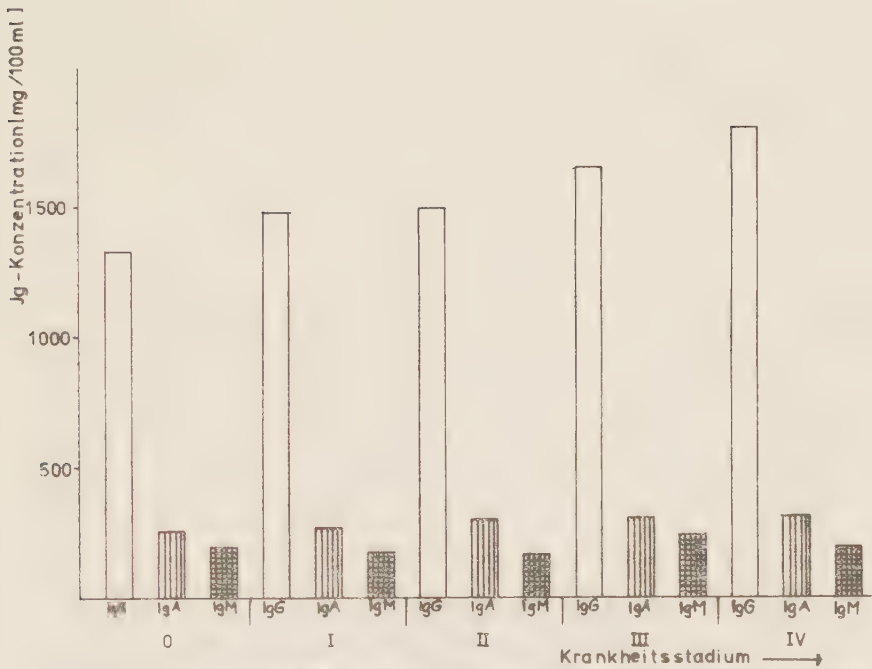


Abb. 13 · Darstellung der Jg-Konzentrationen in bezug zum Krankheitsstadium bei Sp.a. (Medianwerte)

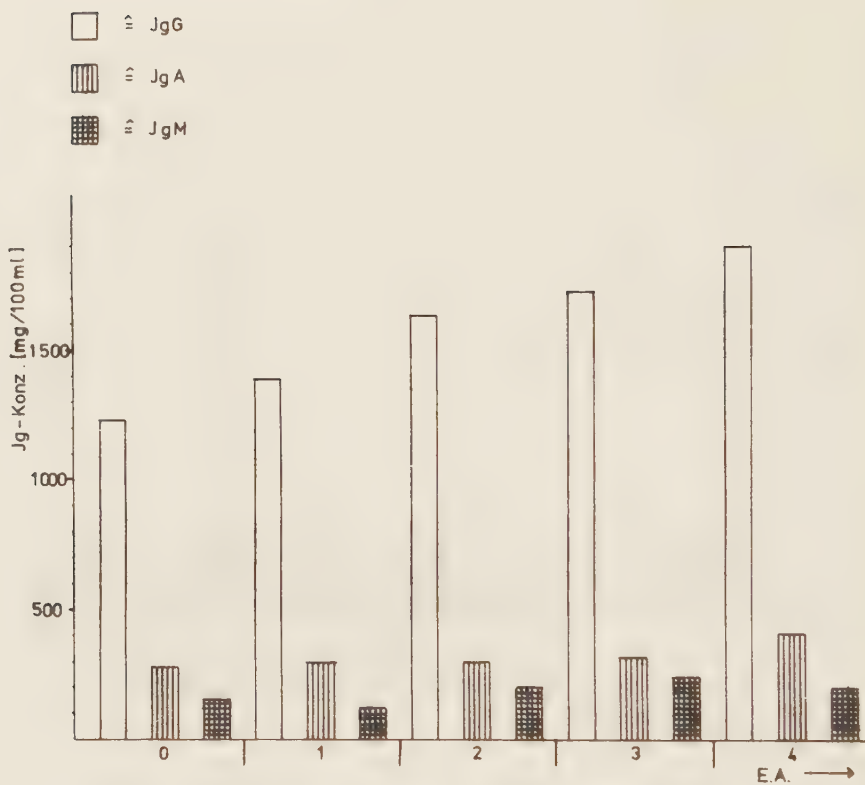


Abb.14: Jg-Konzentrationen in bezug zur Entzündungsaktivität (E.A.)
bei Sp.a. (Medianwerte)

Tabelle 12 :

Immunglob.	Medianwert.	Konfid.-Grenz.	Variations- breite	Konfid. Koeff.	E.A.
(Bezeichn.)	(mg/100ml)	(mg/100ml)	(mg/100ml)	(%)	
IgG	1230	1166-1300	500	97,76	0
IgA	281	262- 314	128		
IgM	150	138- 202	242		
IgG	1380	1340-1490	940	95,86	1
IgA	294	254- 300	326		
IgM	120	112- 138	210		
IgG	1630	1500-1700	960	95,10	2
IgA	298	236- 300	294		
IgM	200	144- 220	208		
IgG	1710	1650-1770	1010	97,76	3
IgA	306	282- 386	276		
IgM	226	218- 232	300		
IgG	1890	1830-1930	860	99,22	4
IgA	410	308- 438	264		
IgM	196	194- 238	252		

(Vgl. : Abb. 14)

3.3.5 Verhalten der Gammaglobuline der Serumelektrophorese zur Immunglobulinkonzentration bei Patienten mit Sp.a. Wenn man die Gammaglobulinwerte der Serumelektrophorese und die Immunglobulinkonzentrationen derselben Patienten einander zuordnet, resultiert daraus eine lineare Funktion. In Abb. 15 ist die Gerade, die durch die Beziehung gegeben ist, graphisch dargestellt worden. Auch die statistischen Untersuchungen auf Korrelation zeigen, daß beide Größen korrelieren. Das gilt jedoch nur streng für IgG; für IgA und IgM konnte keine eindeutige Beziehung gefunden werden, da hier die Werte zu breit gestreut waren. Tabelle 13 macht nähere Angaben.

Tabelle 13 :

Immunglob. Signifikanztest. Korrelationskoeffizient.
(Bezeichn.) (%)

IgG	0,04	0,91
IgA	55	0,29
IgM	11	0,51

(Vgl. Abb. 15)

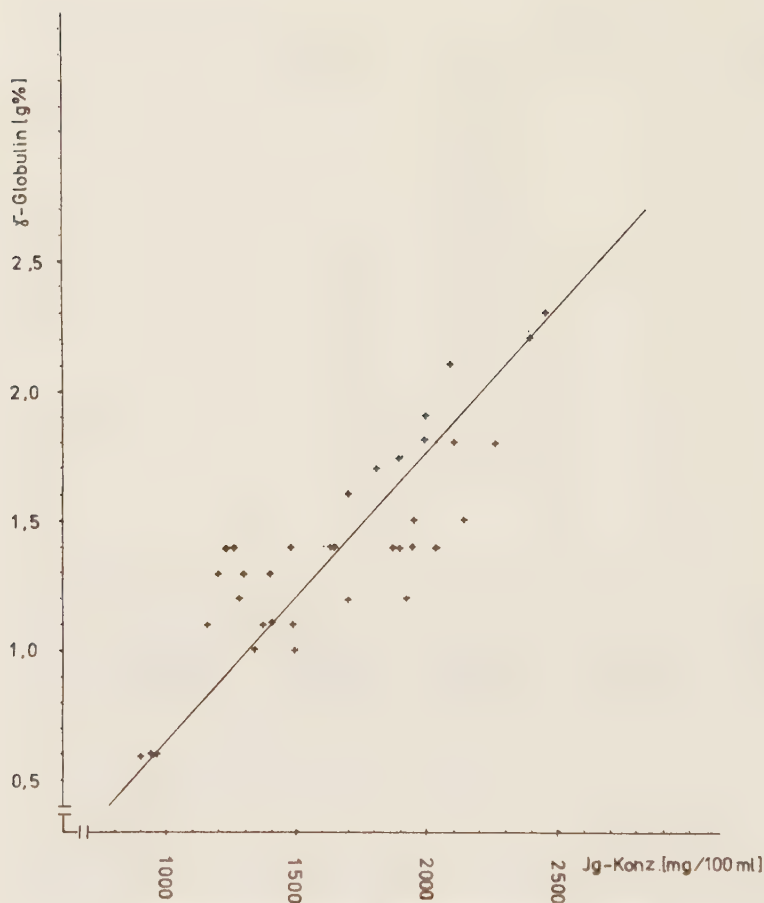


Abb.15: γ -Globulin in bezug zur JgG-Konzentration bei Spä.

3.3.6 Immunglobulinkonzentrationen und Blutkörperchensenkungsreaktion bei Patienten mit Sp.a.

Von unseren Patienten mit Spondylitis ankylosans hatten 20 (=33,3 %) eine normale, 25 (=41,7 %) eine leicht erhöhte und 15 (=25 %) eine mäßig bis stark erhöhte BKS. Wir konnten keine direkte Beziehung zwischen den Immunglobulinkonzentrationen und der Senkungsreaktion feststellen. Auch die statistische Prüfung auf Korrelation zeigte keinen deutlichen Zusammenhang. Beide Variablen korrelieren also nicht. (Korrelationskoeffizient : 38, Signifikanztest : 27 %).

3.3.7 Untersuchung, ob Immunglobulinkonzentrationsänderungen in Abhängigkeit von verschiedenen medikamentösen Behandlungsförmeh vorkommen

Wir untersuchten, ob sich die Immunglobulinspiegel bei Patienten, die mit Tolektin behandelt wurden, anders verhielten als die von Patienten, die eine andere Therapie verordnet bekamen (Cortison, Strahlen, Amuno). Es konnten keine Unterschiede in den Immunglobulinkonzentrationen festgestellt werden. Beide Behandlungsarten müssen das Immunglobulinniveau nicht oder in gleicher Weise beeinflussen.

4. Diskussion

Im allgemeinen kann festgestellt werden, daß die Immunglobulinkonzentrationen sowohl bei unseren Patienten mit chronischer Polyarthrititis als auch bei denen mit Spondylitis ankylosans deutlich erhöht sind im Vergleich zu den Immunglobulinspiegeln der gesunden Kontrollgruppe. Besonders IgG ist deutlich erhöht, während IgA und IgM meist nur kleinere Unterschiede zeigen. Die Überprüfung auf statistische Signifikanz bestätigt diese Beobachtung. Auch in anderen Arbeiten wurden ähnliche Feststellungen beschrieben (14,19,33). Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten der Immunglobuline nannte Marcolongo (19) : Er ist der Ansicht, daß die Vermehrung der Immunglobuline Ausdruck einer übermäßigen Reaktion der Kranken auf Immunreize sowie einer "delayed hypersensitivity" sind.

Das bekanntlich unterschiedliche Verhalten hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung bei chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylosans, das in der Literatur beschrieben wird, konnte auch bei unseren Patientenkollektiven bestätigt werden. Immunologisch konnten wir keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und den Immunglobulinkonzentrationen finden.

Fälle mit ausgesprochen juveniler chronischer Polyarthrititis standen uns nicht zur Verfügung; hier sollen erhöhte IgG-Werte häufig beobachtet werden. Die aus der Klinik bekannte Tatsache, daß Fälle von chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylosans bei fortgeschrittenem Manifestationsalter günstiger verlaufen, läßt sich quantitativ immunologisch nicht fassen.

Einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Immunglobulinkonzentrationen konnten wir nicht feststellen.

Autoren anderer Arbeiten kamen bei ihren Untersuchungen zum gleichen Ergebnis (14,33). Eine Beeinflussung wäre höchstens durch die Tatsache gegeben, daß mit der Krankheitsdauer meist

auch der Krankheitsverlauf bei diesen Erkrankungen fortschreitet, die Patienten also in fortgeschrittene Krankheitsstadien kommen; und dann können Veränderungen im Immunglobulingehalt festgestellt werden.

Die Beobachtung der Immunglobulinspiegel in den Anfangsstadien der Erkrankung läßt vermuten, daß die Immunglobuline zu Veränderungen in ihrer Konzentration offenbar eine gewisse "Anlaufzeit" brauchen. Man findet eine Vermehrung mit Fortschreiten der Krankheit. Doch erst in den späten Stadien können bei entsprechender Floridität stärkere Abweichungen festgestellt werden.

Wie die Ergebnisse zeigen besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und den Immunglobulinkonzentrationen. Diese Beobachtung konnte sowohl bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis als auch bei denen mit Spondylitis ankylosans gemacht werden. Wie man aus den Abbildungen 10 und 14 ersehen kann, steigen die Medianwerte der Immunglobulinkonzentrationen mit zunehmender Entzündungsaktivität. Auch Zavazal beobachtete Ähnliches. Er beschrieb eine - allerdings nicht statistisch signifikante - Zunahme von IgG (33). Diese Aussage kann durch unsere Untersuchungen bestätigt werden. Wir können dem hinzufügen, daß auch IgA und IgM vermehrt sind.

Ein bemerkenswerter Zusammenhang wurde zwischen den (absoluten) Gammaglobulinwerten der Serumelektrophorese und den quantitativen IgG-Gehalten gefunden. Wie die Abbildungen 11 und 15 zeigen liegt hier eine lineare Beziehung vor. Das konnten wir sowohl bei der Patientengruppe mit chronischer Polyarthrititis als auch bei der mit Spondylitis ankylosans feststellen. Korrelationskoeffizient und Signifikanztest bestätigen statistisch den Zusammenhang. Hierbei sind allerdings IgA und IgM ausgenommen, da für diese beiden Gruppen die Streuung der Werte zu groß war.

Die Frage nach einer Beziehung zwischen einem positiven Ergebnis in einem Test zum Nachweis des Rheumafaktors (hier : Waaler-Rose-Test) bei Kranken mit chronischer Polyarthrititis und Veränderungen der IgM-Konzentration muß damit beantwortet

werden, daß kein direkter Zusammenhang gefunden werden konnte. Das erscheint uns insofern erstaunlich, als ja gerade IgM ein wesentlicher Bestandteil des Rheumafaktors ist. Auch von anderen Untersuchern konnte keine Beziehung entdeckt werden. (++33). Man sollte hier vielleicht an eine Bemerkung von Clamann denken, der sagte, daß die Diffusionsmethode im Agar durch die Aggregation und Polymerisation der Moleküle falsch beeinflußt werden kann. Deshalb müßten die gemessenen Werte als minimale beurteilt werden. Im allgemeinen gilt die Feststellung, daß eine Entzündung mit einer deutlichen Erhöhung der BKS einhergeht. Das berechtigt zu der Vermutung, daß Immunglobulinkonzentrationen und BKS bei entsprechender Floridität der Erkrankung parallel erhöht sein könnten. Hierfür konnten wir allerdings keine ausreichend sichere Bestätigung finden. Eine Korrelation im statistischen Sinn könnten wir für beide Variable nicht finden.

In einer Kasuistik wurde eine Patientin mit seropositiver chronischer Polyarthrititis und einer benignen Begleitparaproteinämie vorgestellt. Paraproteinämien wurden auch schon früher bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis beobachtet. Allerdings kommen sie - auf die Gesamtheit der Erkrankungen bezogen - sehr selten vor. Einige Fälle sind in einer Arbeit von Zbigniew et al. beschrieben worden (34). Über eine rheumatische Pathogenese ist nichts bekannt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob das alterierte Immunglobulin (der Rheumafaktor) Reiz für eine pathologische Bildung von Immunglobulinen setzen kann oder ob Paraproteine ihrerseits die Disposition zur Erkrankung an chronischer Polyarthrititis darstellen können.

Bekanntlich sollen Medikamente zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis möglichst entzündungshemmende, antiallergische und analgetische Effekte gleichzeitig haben. Wir untersuchten, ob einige geeignete Medikamente - nämlich Goldsalze und D-Penicillamin - eventuell auch den Immunglobulingehalt im Serum - als Ausdruck einer Immunumstimmung - beeinflussen

können. Hierfür fanden wir jedoch keinen Anhalt. Man kann allerdings annehmen, daß diese Medikamente langfristig auf indirektem Weg doch einen Einfluß auf die Immunglobulinspiegel nehmen, da ja mit klinischer Besserung der Erkrankung auch die Immunglobulinveränderungen sich normalisieren können.

Bei der Patientengruppe mit Spondylitis ankylosans verglichen wir die Behandlung der Kranken mit Tolectin mit anderen Therapieformen und prüften eventuelle Veränderungen der Immunglobulinspiegel. Auch hier konnte kein direkter Einfluß beobachtet werden. Jedoch muß ebenso auf eine indirekte Möglichkeit der Einflußnahme hingewiesen werden. Es gilt dann, was oben bereits für die chronische Polyarthrititis ausgeführt wurde.

5. Zusammenfassung

Immunologische Untersuchungen an 81 Patienten mit chronischer Polyarthrititis (seropositiv in bezug auf den Nachweis des Rheumafaktors : 45, seronegativ : 36) und bei 60 Patienten mit Spondylitis ankylosans ergaben Abweichungen der IgG-, IgA- und IgM-Konzentration im Serum bezogen auf die bei einer Gruppe von 20 gesunden Probanden gefundenen Werte.

Wir fanden allgemein eine signifikante Erhöhung der IgG-Konzentrationen sowohl bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis als auch bei denen mit Spondylitis ankylosans. Eine Beziehung zwischen dem Lebensalter der Erkrankten beider Gruppen zum Immunglobulinspiegel wurde nicht festgestellt. Hingegen zeigten die Untersuchungen, daß die Immunglobulinkonzentrationen mit fortschreitenden Stadien der Erkrankungen zunehmen. Das konnten wir sowohl bei der Patientengruppe mit chronischer Polyarthrititis als auch bei der mit Spondylitis ankylosans beobachten. Weiter konnte eine deutliche Vermehrung von IgG, IgA und IgM mit zunehmender Entzündungsaktivität festgestellt werden. Zwischen den absoluten Werten der Gammaglobuline der Serumelektrophorese und den IgG-Konzentrationen konnte für beide Patientenkollektive eine signifikante Beziehung gefunden werden. Die IgG-Konzentrationen steigen linear mit Zunahme der absoluten Werte der Gammaglobuline der Serumelektrophorese. Die Untersuchung, ob sich eine Beziehung zwischen dem Ergebnis des Waaler-Rose-Tests bei Patienten mit seropositiver chronischer Polyarthrititis und dem IgM-Gehalt finden läßt, zeigte nicht den eigentlich zu erwartenden Zusammenhang. Auch zwischen der Blutkörperchensenkungsreaktion und den Immunglobulinkonzentrationen wurde sowohl bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis als auch bei denen mit Spondylitis ankylosans kein Bezug gefunden. Schließlich untersuchten wir auch noch den Einfluß verschiedener Therapieformen auf den Immunglobulingehalt im Serum der Erkrankten beider Patientenkollek-

tive. Bei den an chronischer Polyarthrititis Erkrankten ver-
lichen wir die Behandlung mit Goldsalzen und die mit D-Pe-
nicillamin, bei denen mit Spondylitis ankylosans die Thera-
pie mit Tolektin und anderen Behandlungsarten. Bei beiden
Kollektiven konnten wir keinen direkten Einfluß auf die Im-
munglobulinkonzentrationen im Serum der Erkrankten feststellen.

6. Literaturangaben

- 1) Aladjem, F., D.H. Campbell
Immunochemical heterogeneity of plasma lipoproteins
Nature 179 : 203 (1957)
- 2) Apitz, K.
Die Plasmaproteinosen : Über die Störung des Eiweiß-
stoffwechsels beim Plasmocytom
Virch. Arch. path. Anat. 306 : 631-699 (1940)
- 3) Aron, E., R. Vargues, G. Charmot, J. Deu, M. Fouchat,
R. Rigaud
Les macroglobulinémies. Etude sur 30 cas confirmés
par ultracentrifugation
Presse Méd. 70 : 1071 (1962)
- 4) Backhausz, R., K. Meretey
Immunograms of normal and pathologic human sera
Proc. 4th Congr. Hung. Assoc. Mikrobiol. 135
Budapest (1964)
- 5) Backhausz, R.
Immundiffusion und Immunelektrophorese : 324-387
Fischer-Verlag Jena (1967)
- 6) Becker, W., W. Rapp, H.G. Schwick, K. Störko
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmapro-
teinen durch Immunpräzipitation
Z. für klin. Chem. und klin. Biochem. 3 : 113-224 (1968)
- 7) Firma Behring A.G.
Anmerkungen des Herstellers
- 8) Campbell, R.C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin : 1-79
Thieme-Verlag (1971)
- 9) Grabar, P., C.A. Williams
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange
de protéines : Application au sérum sanguin
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 10 : 193-194 (1953)

- 10) Gleichmann, E. H. Deicher
Quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum bei
entzündlichen Leberkrankheiten
Klin. Wschr. 4 : 171-176 (1968)
- 11) Hartmann, F.
in : Lehrbuch der Inneren Medizin von Gross, Jahn,
Schölmerich : 862
Schattauer-Verlag (1970)
- 12) Hartmann, F.
in : Lehrbuch der Inneren Medizin von Gross, Jahn,
Schölmerich : 866
Schattauer-Verlag (1970)
- 13) Karlson, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie : 54
Thieme-Verlag (1967)
- 14) Klein G., Möstel, S., R. Pailer
Zum Wert der quantitativen Immunglobulinbestimmung
bei seropositiver und seronegativer chronischen Poly-
arthritis
Z. für Immunforschung 138 : 109 (1969)
- 15) Kunkel, H. G., R. C. Williams
Ann. Rev. Med. 15 : 43 (1964)
- 16) Llohnès, H.
Das ABC des Rheumatismus : 148
Alma Mater Verlag (1967)
- 17) Märki
Int. Arch. Allergy 25 : 242 (1964)
- 18) Mancini, G., A. O. Carbonara, J. F. Heremans
Immunochemical Quantitation of Antigens by single
radial Immundiffusion
Immunochemistry 2 : 235-254 (1965)
- 20) Martin, E.
in : Rheumatismus in der täglichen Praxis : 25 (1972)
- 21) Piper, W.
in : Innere Medizin, ein kurzgefaßtes Lehrbuch von
G. Schettler Bd. II : 455-456
Thieme-Verlag (1970)

- 19) Marcolongo, R., F. Frullini, A. Bravi, G. Bianco, A. Carcassi
Untersuchungen der Immunglobulinspiegel IgG, IgM und
IgA im Blutserum von Subjekten mit rheumatoider Arthri-
tis
Z. für Rheumaforschung 28 : 459 (1969)
- 22) Piper, W., W. Rapp
in : Innere Medizin, ein kurzgefaßtes Lehrbuch von
G. Schettler Bd II : 485
Thieme Verlag (1972)
- 23) Piper, W., W. Rapp
in : Innere Medizin, ein kurzgefaßtes Lehrbuch von
G. Schettler Bd II : 491
Thieme Verlag (1972)
- 24) Pohl, W., R. Tremel, W. D. Piening, G. Schierz
Immunologische Probleme bei entzündlichem Rheumatis-
mus
Med. Welt 22 : 1828 (1971)
- 25) Scheiffarth, F.
in : Lehrbuch der Inneren Medizin von Gross, Jahn,
Schölmerich : 886
Schattauer Verlag (1970)
- 26) Scheurlen, P. G.
Differentiadiagnostische Bedeutung von Serumeiweiß-
untersuchungen
Der Internist : 9 : 56-63 (1968)
- 27) Schilling, F.
in : Rheumatismus in der täglichen Praxis : 89 (1972)
- 28) Tiselius, A., E. A. Kabat
An electrophoretic study of immune sera and purified
antibody preparation
J. exp. Med. 69 : 119-131 (1939)
- 29) Wetter, O.
Immunglobuline, eine klinisch chemische Darstellung
: 1-2
Schattauer Verlag (1969)

- 30) Wetter, O.
Immunglobuline, eine klinisch chemische Darstellung
: 4-28
Schattauer Verlag (1969)
- 31) Stevenson, G.T.
Detection in normal urine of protein resembling
Bence Jones protein
J. clin. invest. 39 : 1192-1200
- 32) Wiesmann, E.
Ein kurzgefaßtes Lehrbuch der medizinischen Mikro-
biologie : 22-23
Thieme Verlag (1971)
- 33) Zavazal, V., J. Lavicka
Der Serum-Immunglobulingehalt bei chron. Polyarthritits
Z. für Rheumaforschung 28 : 55-60 (1969)
- 34) Zbigniew, A., M.D. Zawadzki, T.G. Benedek
Rheumatoid Arthritis, Dysproteinemic Athropathy and
Paraproteinemia
Arthritis and Rheumatism 6 : 555-568 (1969)

Lebenslauf

Am 20. Oktober 1948 wurde ich in Lüdenscheid geboren. Mein Vater, Wilhelm Fischer, ist als Buchhalter tätig. Meine Mutter, Irmgard Fischer geb. Rehbein, war vor meiner Geburt als Gewerbelehrerin tätig; heute ist sie Hausfrau. Ich bin evangelisch.

Am 19. April 1955 wurde ich in die Grundschule eingeschult, die ich bis zum März 1959 besuchte. Dann wurde ich im Zepelin-Gymnasium Lüdenscheid aufgenommen. Ich besuchte den neusprachlichen Zweig der Schule bis zum Abitur, das ich am 4. Juli 1967 bestand.

Am 2. Oktober 1967 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen. Dort wurde ich gemäß meiner Bitte dem Sanitätsdienst zugeteilt und zum Sanitäter ausgebildet. Am 31. März 1969 endete mein Wehrdienst.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Vorphysikum bestand ich am 7. Oktober 1970 und das Physikum am 12. April 1972.

Seit dem 26. Juli 1971 bin ich verheiratet. Meine Frau, Susanne Fischer geb. Wegener, ist als Kinderkrankenschwester tätig.

